

Directeur de thèse: Dr Raymond MARTIN-DU-PAN, privat-docent

Prévention de la rubéole congénitale

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Basile JIANNIOTIS

de

Genève

Thèse N° 3342

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545917_0063

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Département de médecine

Professeur-assistant A. DONATH

Directeur de thèse: Dr Raymond MARTIN-DU-PAN, privat-docent

Prévention de la rubéole congénitale

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Basile JIANNIOTIS

de

Genève

Thèse N° 3342

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alfred Donath, professeur-assistant, et du docteur Raymond Martin-du-Pan, privat-docent, directeur de thèse, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 2 mai 1973

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse N° 3342



Nous désirons témoigner ici de l'expression de notre vive reconnaissance au docteur Raymond Martin-du-Pan, privat-docent à la Faculté de médecine de Genève, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la direction de cette thèse et pour la bienveillance avec laquelle il a dirigé ce travail.

Nous aimerions également remercier le professeur Donath qui a bien voulu nous conseiller aussi dans notre travail.

A MES TRES CHERS PARENTS

I N T R O D U C T I O N

Epidémiologie

La rubéole a été découverte comme entité clinique dès 1750 par des pédiatres allemands, d'où le nom de "German Measles" qui la désigne encore dans les pays anglo-saxons. La rubéole est une fièvre éruptive, contagieuse, immunisante, fréquente, d'origine virale. C'est une maladie bénigne, peut-être le syndrome le plus bénin des maladies éruptives de l'enfance.

L'intérêt particulier ne s'est porté sur la rubéole que lorsque GREGG (30), ophtalmologiste australien, établit en 1941 une relation de causes à effets entre les cataractes congénitales des nouveaux-nés et la rubéole que présentaient les mères au cours du premier trimestre de la grossesse. Les constatations de GREGG (30) ont été rapidement confirmées par plusieurs groupes de chercheurs et des études ont permis la description du syndrome rubéolique congénitale fait de : cataracte, malformations cardiaques, surdité , retard mental.(1-6-7-10-29-30-42-43-44-48-54)

Aux Etats-Unis en 1964, 1965, deux grandes épidémies ont sévi et, avec leurs quelque vingt mille enfants malformés, ont montré que la rubéole n'avait pas un intérêt purement académique, mais qu'elle représente un véritable fléau social dont l'importance ne doit pas être négligée.(20)

Comme pour les autres maladies virales déjà connues, poliomyélite et rougeole par exemple, l'étude de plusieurs groupes de chercheurs s'est déroulée selon un schéma classique, c'est-à-dire :

Isolement et étude du virus

Mise en évidence et dosage des anticorps provoqués par la maladie

Recherches pour la prophylaxie de la maladie et qui ont abouti à la préparation d'un vaccin efficace et inoffensif qui fera l'objet de notre travail.(3-4-9-11-13-19-36-52)

La gravité de la rubéole réside dans le fait que le virus peut atteindre l'embryon et le fœtus avec la possibilité de malformations.(10-29) La rubéole est une maladie éruptive qui est pratiquement obligatoire pour les jeunes âges. C'est une maladie bénigne et sa diffusion de nos jours s'étale tout au long de nombreuses tranches d'âges.

Nous ne voulons pas insister sur la description clinique de cette maladie connue de tous. Rappelons seulement qu'après une incubation de 16 à 18 jours en moyenne (extrême 14 à 21 jours) et une période d'invasion discrète, la période d'état est caractérisée, outre l'éruption morbiliforme, par deux signes, l'un clinique : la présence d'adénopathies, l'autre de laboratoire : la plasmocytose sanguine. (52)

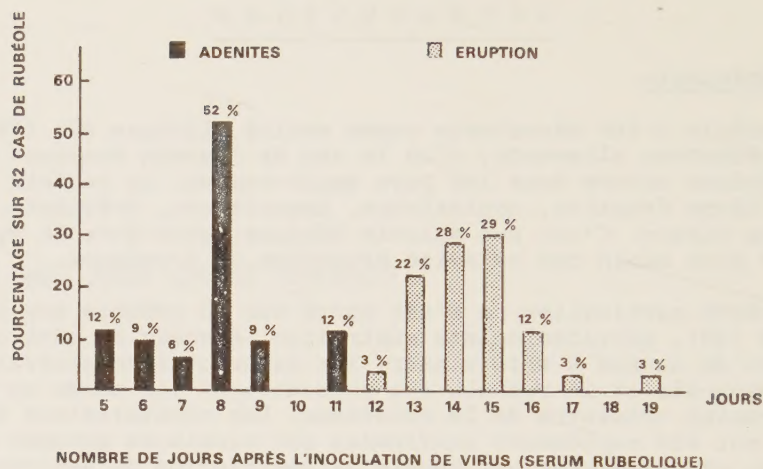


Fig.1.- Temps d'incubation nécessaire à l'apparition des adénites et du rash dans 32 cas de rubéole expérimentale. On remarque que les adénites se manifestent 5 à 7 jours avant l'éruption.

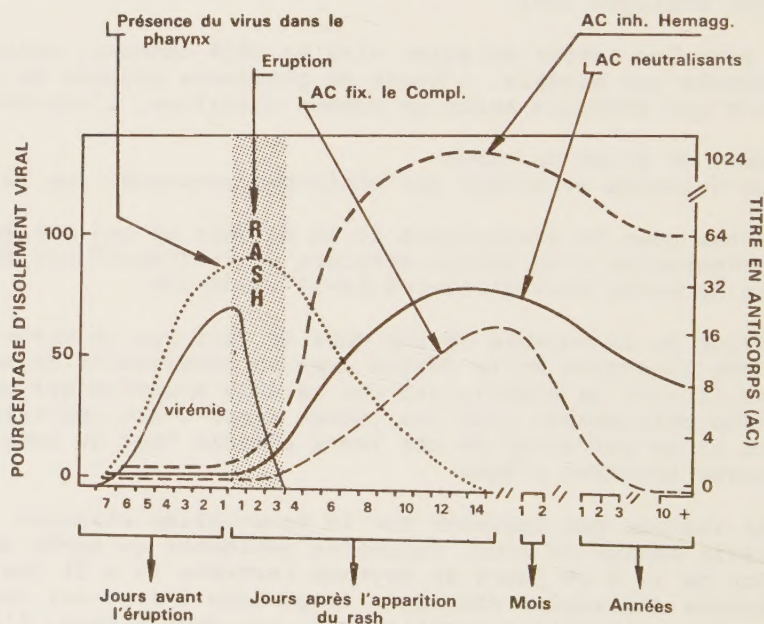


Fig. 2.- Evolution de la rubéole post-natale.
Schéma de l'excrétion virale et de la réponse en anticorps.

En ce qui concerne les adénopathies, GREEN (32) a montré à l'occasion des rubéoles expérimentales chez des volontaires ou lors de certaines épidémies, que l'engorgement ganglionnaire peut se manifester jusqu'à 7 jours avant l'éruption. Il s'agit d'adénopathies généralisées, mais ce sont surtout les chaînes ganglionnaires cervicales qui sont touchées ainsi que les ganglions sous-occipitaux et retro-auriculaires.

L'hypertrophie est particulièrement nette les premiers jours de l'éruption. Elle s'accompagne d'une sensation douloureuse relativement éphémère tandis que l'engorgement peut persister durant plusieurs semaines. Ces signes ganglionnaires sont variables et peuvent, dans de rares exceptions, être absents. (52)

Un autre symptôme est l'exanthème: c'est le premier signe objectif, notamment chez l'enfant. Il débute au visage et s'étend rapidement au cou, aux bras, au tronc et aux extrémités. L'éruption apparaît, se développe et disparaît beaucoup plus vite que celle de la rougeole. Dans les cas habituels, l'éruption cesse au 3ème jour, sans desquamation. A noter que 25% des rubéoles restent inapparentes, sans éruption. (64)

Dans la figure No 1 on a rapporté le temps d'incubation nécessaire à l'apparition des adénites et du rash dans 32 cas de rubéoles expérimentales.

Si le diagnostic d'une rubéole caractéristique est généralement aisé grâce à l'érythème maculeux, à l'adénite retro-maxillaire et à la plasmocytose, il est en revanche parfois impossible de poser un diagnostic péremptoire en ce qui concerne certaines rubéoles frustes et qui s'accompagne d'une faible adénopathie ou qui se traduisent par une adénopathie sans éruption. En effet, plusieurs virus ECHO, des adénovirus, des virus Cocksackie et même des mixovirus sont capables de provoquer des éruptions analogues à celles de la rubéole.

Le moyen le plus simple et le plus sûr à l'heure actuelle, pour confirmer le diagnostic de rubéole, c'est de pratiquer une inhibition d'hémagglutination sur un sérum précoce au moment de l'éruption et sur un sérum tardif de 2 à 4 semaines plus tard qui permettra de mettre en évidence l'augmentation marquée des anticorps IHA (13-24). La figure No 2 donne un aperçu de l'évolution de la rubéole postnatale. On a schématisé l'excrétion virale et la réponse en anticorps.

Les complications de la rubéole sont rares et ne s'observent guère qu'à l'occasion des épidémies:

1) Les surinfections: n'existent pratiquement pas.

2) Complications articulaires: les arthralgies chez les adolescents et les adultes sont beaucoup plus fréquentes qu'il

TABLEAU 3.- RUBEOLE A COPENHAGUE (1936-1964)

ANNÉE	NOMBRE TOTAL DE CAS	FEMMES ÂGÉES DE 15 A 64 ANS	
		Nombre de cas	Pourcentage
1936	1 661	247	14,8
1937	189	21	11,1
1938	379	8	2,1
1939	381	12	3,1
1940	2 001	366	18,2
1941	9 104	1 987	21,8
1942	628	29	4,6
1943	643	14	2,1
1944	827	60	7,2
1945	5 455	1 184	21,7
1946	1 739	205	11,7
1947	838	28	3,3
1948	940	38	4,0
1949	1 086	44	4,0
1950	1 231	45	3,6
1951	1 090	19	1,7
1952	970	33	3,4
1953	2 634	150	5,6
1954	3 922	282	7,1
1955	5 246	411	7,8
1956	1 130	32	2,8
1957	1 296	24	1,8
1958	754	11	1,4
1959	920	37	4,0
1960	1 773	117	6,6
1961	648	21	3,2
1962	970	34	3,5
1963	960	58	6,0
1964	3 470	317	9,1

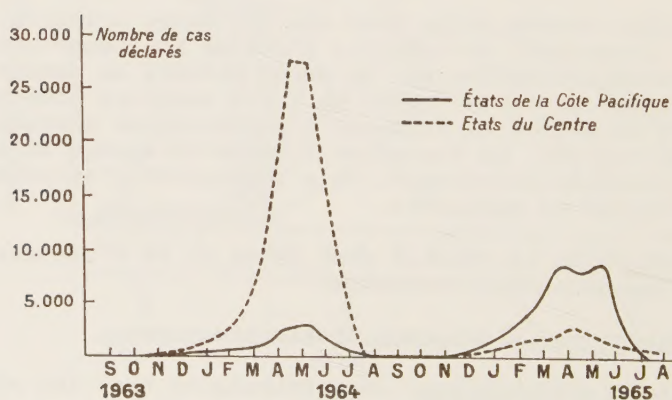


Fig. 4.- Déclarations mensuelles des cas de rubéole au cours de l'épidémie de 1964-1965 aux Etats-Unis.

n'est généralement admis. Elles se manifestent habituellement au 2ème jour de l'éruption. Une ou plusieurs petites ou grosses articulations sont touchées. Ces Arthralgies peuvent s'accompagner de poussées fébriles et de gonflements articulaires. Parfois, elles peuvent prendre l'aspect d'arthrites avec épanchements. Toutes ces manifestations régressent, en général, en 5 à 20 jours. Elles se voient surtout chez les femmes (15 à 30%) plutôt que chez les hommes. (42)

3) L'encéphalite est rare. Les chiffres les plus pessimistes, d'après les auteurs, indiquent un cas sur 6.000. (42)

4) Purpura : il peut être thrombopénique ou non. A la diminution du nombre des plaquettes, quand elle existe, s'associent un temps de saignement prolongé et une certaine fragilité capillaire. Un certain nombre de manifestations cliniques peuvent accompagner ces signes hématologiques : hémorragies cutanées, épistaxis, hématurie, hémorragie digestive et, très rarement : hémorragie cérébrale. (7)

Il est difficile d'établir un tableau précis des caractères de l'épidémicité de la rubéole. La discrétion clinique de la maladie fait que de nombreux cas ne sont jamais vus par les médecins, les erreurs de diagnostic sont fréquentes et la déclaration des cas n'est qu'exceptionnellement faite. Toutes ces données rendent difficile une étude statistique. Mais il semble bien, d'après plusieurs auteurs (64) qu'il y ait, dans les pays européens, une endémie rubéolique avec, de temps à autre, une poussée épidémique, comme le montre la figure No 3 indiquant les cas de rubéole enregistrés à Copenhague de 1936 à 1964. De même, les déclarations reçues dans l'Etat du Massachusetts depuis 1917 montrent, en plus d'une endémie modérée, une recrudescence assez régulière des cas de rubéole qui apparaît avec un rythme d'environ 7 années.

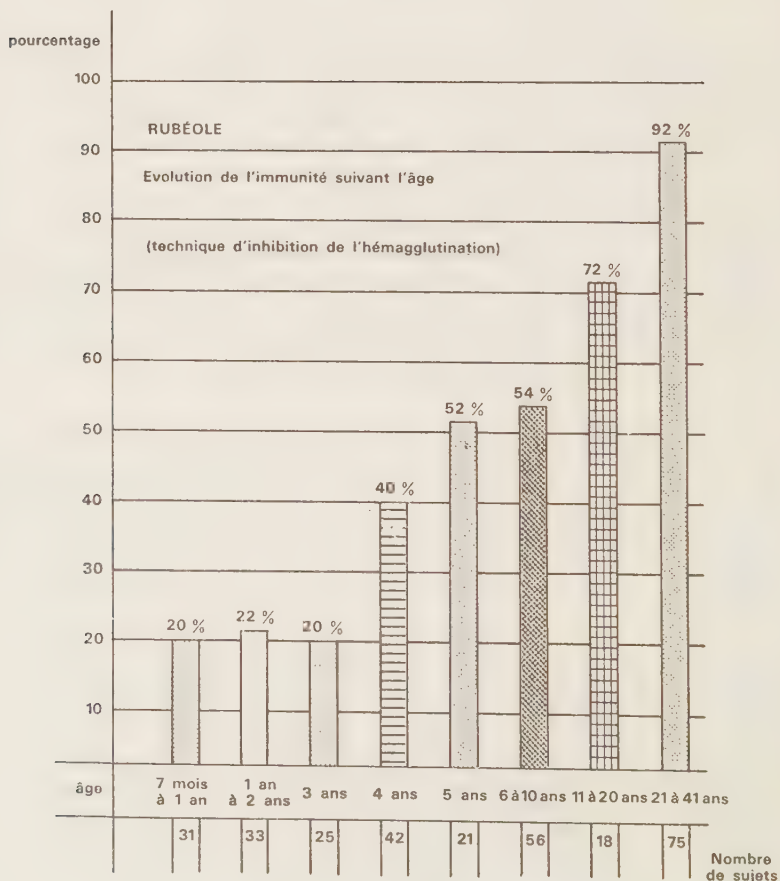
On a pu établir d'une façon plus précise le facteur saisonnier de la maladie. C'est une maladie printanière et au cours des 50 dernières années des études longitudinales, faites aux Etats-Unis, ont bien démontré cette recrudescence annuelle entre avril et juin. Plus précise encore est l'étude de la dernière épidémie aux Etats-Unis où, pour la première fois, une étude virologique ne laisse aucun doute sur le diagnostic.

Au cours de l'hiver 1963 et du printemps 1964, une importante épidémie de rubéole prit naissance dans les Etats de la côte atlantique des Etats-Unis pour s'étendre rapidement vers le centre et le sud. La majorité des cas furent observés au cours des mois de mars et de juin. Cette épidémie qui commença à atteindre les Etats de la côte pacifique s'arrêta en juillet 1964 mais dans les Etats de la côte ouest, elle reprit au cours de l'hiver pour atteindre de nouveau son maximum au printemps de 1965 et s'éteindre au cours de l'été. Le graphique No 4 comportant la déclaration mensuelle des cas de rubéole au cours de l'épidémie de 1964 à 1965 aux Etats-Unis montre une fois de plus que la rubéole est une maladie qui apparaît à la fin de

Figure 5

AU CANADA		AUX ETATS-UNIS	
Âge	Pourcentage de sujets ayant des anticorps contre le virus de la rubéole	Âge	Pourcentage de sujets ayant des anticorps contre le virus de la rubéole
1-4	19 p. 100		
5-9	27 p. 100		
10-14	60 p. 100		
15-19	70 p. 100	14-19	75 p. 100
20-24	80 p. 100	20-25	80 p. 100

Figure 6



Pourcentage de sujets réfractaires à la rubéole en fonction de l'âge.
Sondage de l'Institut Mérieux effectué dans la région lyonnaise.

Age des sujets	Nombre de sujets examinés	Nombre de sujets por- teurs d'an- ticorps	Taux des anticorps J. H.				% de suj. avec antic.
			8	1/8-1/32	1/64-1/128	1/256	
Nourrissons	33	2					6 %
Fillettes 5-8 ans	26	11	15	2	4	5	43 %
Fillettes 10-15 a.	30	18	12	1	5	1	60 %
Adultes 18-27 ans	85	66	19	7	16	43	78 %

Figure No. 7

l'hiver et surtout pendant le printemps et que l'été constitue au contraire une période très défavorable à la transmission du virus, malgré l'existence d'une source de contagie importante et d'un grand nombre de sujets réceptifs. Ces observations sont encore confirmées par l'étude des épidémies de l'hémisphère austral (Nouvelle-Zélande et Iles Falkland) qui surviennent pendant le printemps austral vers septembre et octobre.

Ce caractère saisonnier est un important élément de diagnostic puisque parmi les autres maladies éruptives d'origine virale, simulant la rubéole, beaucoup sont dues aux entérovirus et l'on sait que leur incidence est au contraire plus fréquente pendant l'été et l'automne.

La rubéole, comme nous l'avons déjà mentionné, frappe des tranches d'âge échelonnées. La maladie est rare dans la toute première enfance. L'incidence est plus élevée chez les enfants de l'âge préscolaire et scolaire.

Au cours de l'épidémie anglaise de 1962, FRY (24) observe la répartition suivante des cas par tranches d'âge : 4% des cas au-dessous de 2 ans, 11% de 1 à 4 ans, 40% de 5 à 9 ans, 22% de 10 à 14 ans, 8% de 15 à 19 ans.

Des études sérologiques faites au cours des années 1963 au Canada et aux Etats-Unis donnent les chiffres suivants sur la figure No 5.

En France des études faites par l'Institut Merieux dans la région lyonnaise montrent les tranches d'âge qui sont successivement touchées, figure No 6. (64)

Ici à Genève, 174 sujets âgés de 7 mois à 27 ans ont été examinés pendant les 6 premiers mois de l'année 1967. (60 bis)

On rapporte sur la figure No 7 le résultat de cette enquête.

Toutes les différentes statistiques que nous avons rapportées confirment la notion admise d'après laquelle la rubéole est surtout une maladie des enfants d'âge pré-scolaire et scolaire mais qu'une certaine proportion de sujets atteignent l'âge adulte sans protection. (76)

Le pourcentage des adultes protégés contre la rubéole atteint le chiffre de 80 à 90% en moyenne d'après l'ensemble des statistiques établies dans différents pays développés. (15-39-41)

Sérologie :

C'est en 1962 que le virus de la rubéole a été isolé en culture de tissus par des groupes de chercheurs américains. WELLER et NEVA (107) à Boston, PARKMANN et BUESCHER (76) à Washington. Au cours de l'automne 1966, MEYER et PARKMANN (66) mettaient en évidence le pouvoir hémagglutinant du virus de la rubéole. Cette propriété du virus permet l'utilisation des techniques sérologi-

ques basées sur l'inhibition de l'hémagglutination IAH. (13)

Le pouvoir hémagglutinant du virus de la rubéole s'observe avec des globules rouges de poussins de moins de 1 jour et de pigeons comme l'ont démontré STEWART (102) et ses collaborateurs. Cette réaction permet de démontrer en quelques heures l'état d'immunité ou de réceptivité d'un individu vis-à-vis de la rubéole.

Comme nous l'avons déjà noté, le diagnostic de l'infection rubéolique est établi sur les variations du titre des anticorps inhibant l'hémagglutination dans 2 échantillons de sérum prélevés l'un au début de la maladie, l'autre après l'infection.

Le premier échantillon de sérum doit être prélevé le jour de l'éruption ou dans les 2 jours suivants, car les anticorps peuvent être encore absents. En règle générale, ils vont apparaître dans les 3 jours qui suivent l'éruption et leur taux augmente rapidement dans les deux premières semaines.

Ainsi le dosage des anticorps dans le 2ème échantillon de sérum qui devra être prélevé environ 3 semaines après l'éruption, montrera un titre élevé en anticorps (on observe des anticorps inhibant l'hémagglutination aux dilutions de 1/640, 1/2560 du sérum), contrastant avec soit l'absence complète de ces anticorps, soit leur titre très bas lors des premiers prélèvements (titre inférieur à 1/40).

Cette montée des anticorps dans le 2ème prélèvement permet d'affirmer le diagnostic clinique de rubéole chez un sujet. (24)

Les applications de ce diagnostic sérologique sont d'une grande importance pour la femme enceinte.

Quelle est la conduite à tenir en cas de contagé d'une femme enceinte par un enfant présentant la rubéole ?

1er exemple :

Cas d'une mère enceinte dont l'enfant présente une éruption rubéoliforme :

Il faut prélever sans tarder un échantillon de sang de la mère et faire la recherche des anticorps contre la rubéole.

a) Le test d'inhibition de l'hémagglutination montre la présence d'anticorps.

Nous savons que lorsque l'infection se développe chez un sujet réceptif, ces anticorps n'apparaissent qu'à la suite de l'éruption, c'est-à-dire plus de 16 jours après le contagé (il en est de même dans la rubéole inapparente sans éruption).

Donc, si l'on connaît d'une façon certaine la date du début du contagé et si le prélèvement de sang a été fait immédiatement ou dans les 2 semaines qui suivent, on peut affirmer que la

femme est déjà immunisée et que sa grossesse ne risque rien. Si le prélèvement de sang était tardif - ou risque d'avoir été tardif - le résultat positif ne peut donner aucune assurance formelle et il faudra faire un second examen de sang 15 jours plus tard : si les anticorps augmentent nettement, l'existence d'une rubéole est certaine. Si le taux modéré reste le même, il s'agit assurément d'une immunité ancienne.

2ème exemple :

Cas d'une femme enceinte ayant eu un contact unique avec un enfant contagieux :

La présence d'anticorps dans un échantillon de sérum prélevé dans les 2 semaines suivant le contact est le témoignage d'une immunité antérieure (il est préférable de prélever le sang aussi précocement que possible).

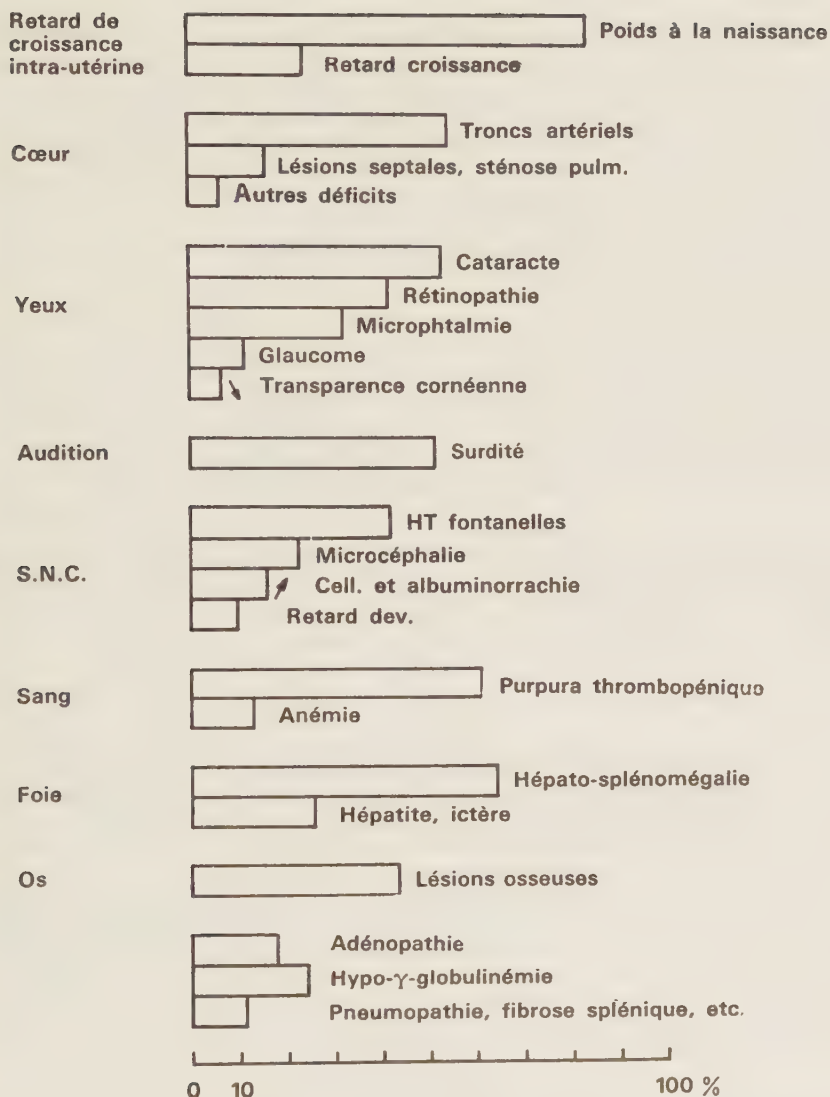
Dans le cas d'une immunité ancienne, les taux d'anticorps IAH sont en général de 1/40 - 1/160.

Donc, lorsque l'on prélève un échantillon de sang chez une femme enceinte dans la semaine qui suit l'éruption révélatrice de la maladie chez l'enfant, source de contag, on peut affirmer que la présence d'anticorps contre les virus de la rubéole signe une immunité ancienne et on peut rassurer la mère.

Il faut insister sur le fait qu'il s'agit de l'éventualité la plus fréquente. En effet, la plupart des enquêtes que nous avons consultées, montre que 85 à 90 % et même dans certains cas 93% des femmes enceintes sont immunes contre la rubéole. (5-41)

On peut admettre selon les données de la littérature qu'un taux d'anticorps s'il est inférieur à 1/10 indique l'absence d'immunité. Un taux entre 1/10 et 1/320 indique une immunité ancienne ou une réaction immunitaire en voie de formation.

Une réaction positive à un titre élevé (au-dessus de 1/320) signe une rubéole datant de 1 mois à 1 an environ. (24)



Rubéole maternelle et ses effets sur le fœtus.

Figure No 8

LA RUBEOLE CONGENITALE

(Tératogénèse de la rubéole)

La découverte de la rubéole congénitale remonte environ à 33 ans.

A la suite d'une sérieuse épidémie de rubéole évoluant en même temps qu'une épidémie d'angine à streptocoque au cours de l'automne 1940 et dont la rapidité de diffusion peut être rapportée aux mouvements des troupes et aux fréquents déplacements de la partie active de la population, Alister GREGG (30) a eu l'occasion d'observer 78 cas de cataractes congénitales chez les nourrissons dont les mères, qui étaient en général des primipares et, par conséquent assez jeunes encore, avaient contracté la rubéole.

Parmi ces 78 enfants, il a noté 78 cas de cataracte, généralement bilatérales, auxquels s'ajoutaient 44 cas d'anomalies cardiaques (communication inter-ventriculaire), 23 cas d'anomalies dentaires. Il a signalé encore l'existence de nystagmus chez les enfants plus âgés et son absence chez les plus jeunes. A noter que, parmi les mères de ce 78 enfants, 68 avaient dans leurs antécédents une atteinte de rubéole parfaitement caractérisée.

Depuis le travail original de GREGG (30), de nombreuses publications ont confirmé de façon indiscutable que la rubéole chez une femme enceinte pouvait être responsable, chez l'enfant, d'un certain nombre de malformations portant sur divers organes. (8-10-29-35-40)

A la suite des observations de GREGG (30), des recherches ont été entreprises en 1942 par le National Health and Research Council.

Au cours de ces recherches, SWAN (103) et ses collaborateurs décelèrent 49 cas de rubéoles maternelles qui avaient entraîné des malformations chez l'enfant. Ces différentes malformations sont rapportées sur la figure No 8 reproduite ci-dessous.

Une analyse entre la période de grossesse au moment de la rubéole et la malformation de l'enfant donne le résultat suivant : dans les 2 premiers mois, sur 25 mères atteintes, 25 malformations. Le 3ème mois, sur 8 mères atteintes, 4 malformations, le 4ème mois, sur 16 mères atteintes, seulement 2 malformations. Les malformations ont été réparties de la façon suivante (29) :

- 21 anomalies cardiaques
- 15 cataractes
- 1 mongolisme
- 1 hypospadias
- 30 microcéphalies
- 12 surdités

COOPER (20) résume sur son rapport la fréquence de défauts spécifiques parmi 376 enfants dont la mère avait la rubéole au cours de la grossesse.

Pas de défaut	70
Surdité	252
Malformation cardia-	
que	182
Cataracte	50
Glaucome	12
Rétinopathie	147

Retard psychomoteur 170 cas répartis :

"	"	84 moyens
"	"	40 modérés
"	"	46 sévères
Purpura		85
Décès		61

La preuve de la relation qui existe entre la rubéole et les malformations congénitales repose sur des arguments d'ordre épidémiologique et statistique.

En 1962, PARKMANN et BUESCHER (76), WELLER et NEVA (107), ont réussi pour la première fois la culture du virus de la rubéole. A partir de ce moment, les laboratoires de virologie avaient donc la possibilité d'apporter une preuve objective de l'infection rubéolique, soit par culture du virus, soit par dosage des anticorps.

En 1964, au cours d'une épidémie de rubéole aux Etats-Unis, on a décrit, à côté des malformations classiques, c'est-à-dire cardiaques, oculaires et auditives, une rubéole congénitale évolutive du nouveau-né. Le tableau clinique de cette maladie évolutive est caractérisé par un purpura thrombopénique, une anémie hémolytique, une hépatite et des lésions osseuses qui sont assez facilement décelés par la radiologie. Un fait important à noter, c'est que cette maladie congénitale se trouve assez souvent associée aux autres malformations classiques de l'embryopathie rubéolique.

Un autre fait important pendant les premiers mois de leur vie, ces enfants ont été trouvés porteurs de virus pathogènes, malgré la présence d'anticorps antirubéoleux dans leur sérum.(5-8-79-80-92-95)

l'étude de ces faits a permis d'élargir les concepts classiques de la rubéole, c'est-à-dire que, mis à part une embryopathie tératogène, la rubéole peut avoir également pour expression unique une maladie évolutive persistante chez le fœtus et l'enfant dans les premiers mois de la vie post-natale.

D'après ce que nous venons de voir, l'exposé clinique a conduit à décrire séparément le syndrome malformatif et le syndrome évolutif post-natal. Cette opposition est commode sur le plan didactique. Elle est en outre justifiée par le fait que les problèmes posés par l'ensemble malformatif diffèrent notablement dans leurs aspects pratiques de ceux que comporte le tableau clinique de la rubéole évolutive post-natale. Mais cette opposition est quand même assez artificielle, car il est difficile en effet de se faire une idée tout à fait précise de la fréquence relative des syndromes malformatifs et évolutifs. D'ailleurs, les malformations coexistent assez fréquemment avec les lésions actives. Une étude rapportée par COOPER (20) chez 58 enfants atteints de purpura néo-natal signale 67% de cardiopathies et 45% de lésions oculaires.

Sur un point qui nous paraît précis et d'importance fondamentale, c'est-à-dire le risque de contamination transplacentaire au cours de la rubéole gravidique, les appréciations varient d'un auteur à l'autre. (90)

En principe, la rubéole n'est dangereuse pour l'enfant que si elle atteint la mère au cours des 3 ou 4 premiers mois de la grossesse, comme nous venons de le montrer plus haut. Dans ces conditions, le risque foetal est, selon HEGGIE (35), de 10 à 30% pour une rubéole maternelle du premier trimestre.

Pour PITT (79) le danger serait maximum durant le premier mois (de l'ordre de 50 à 60%) et diminuerait régulièrement pour n'être plus que faiblement significatif au 4ème mois (50%).

Dans le rapport COOPER (20) établi lors de l'épidémie de rubéole en 1964-65 à New-York, on a les résultats suivants :

Normal	Anormal	Total
1er mois 4	56	60
2ème mois 5	101	106
3ème mois 18	64	82
4ème mois 21	22	43
4ème mois 15	1	16
pas de rubéole		
clinique 2	42	44
informations insuffisantes		
5	14	19

Cette limite du 4ème mois est donc retrouvée pratiquement chez tous les auteurs que nous avons consultés, quels que soient les critères utilisés pour le diagnostic de la rubéole. (5-29-42-75)

En effet, dans une étude récente portant sur 58 enfants atteints de purpura rubéolique néo-natal, COOPER (20) note que la mère a toujours présenté son éruption avant la fin du premier trimestre.

Un autre auteur SEVER (95-96), à propos de 123 rubéoles chez des femmes enceintes trouve une atteinte foetale répartie comme suit :

date de la rubéole maternelle	nombre de rubéoles maternelles	nombre de rubéoles congénitales
premier trimestre	41	8
deuxième trimestre	61	4
troisième trimestre	16	0

En général donc, on peut tenir pour valable la règle du 4ème mois.

Des cas isolés ont été rapportés par des auteurs montrant des atteintes au-delà du 4ème mois. Ces divergences qui ont été constatées doivent être discutées en fonction de plusieurs notions :

1) Un certain nombre de rubéoles sont inapparentes. C'est-à-dire que malgré les progrès des moyens de diagnostic, l'évaluation du risque foetal demeure imparfaite, car la maladie maternelle peut être totalement inapparente. (5)

De même la rubéole congénitale peut être elle-même asymptomatique. En effet, dans une étude portant sur toutes les naissances à l'hôpital de Cincinnati pendant l'épidémie de 1964, SCHIFF (79) a montré que 75% des enfants porteurs du virus étaient cliniquement normaux à la naissance. Pour ces enfants, dans le 90% des cas, on ne retrouvait pas d'antécédents de rubéole maternelle pendant la grossesse. Ces pourcentages sont dans l'ensemble supérieurs à ceux qui ont été rapportés par d'autres auteurs. (5-29)

2) Un autre point à noter, qu'il serait important de prendre en considération, c'est que la rubéole maternelle peut être facteur d'avortement. Ainsi LUNDSTRÖM (55) estime leur fréquence à 14%. MANSON (57) évalue ce pourcentage à 9,54%, contre une fréquence de 4,8% dans la population générale. Un autre auteur SEVER (95-96) ne confirme pas cette notion, mais son étude ne tient malheureusement pas compte des avortements très précoces comme c'était le cas dans l'étude des deux autres auteurs que nous venons de citer.

L'étude clinique de la rubéole congénitale nécessite quand même le rappel de certaines notions générales.

La prématurité est exceptionnelle. MANSON (57) trouve 4,7 d'accouchements prématurés, contre 4,4% dans une population témoin.

RUDOLF (91) a comparé un groupe d'enfants atteints de rubéole congénitale évolutive à un groupe d'enfants atteints de malformations et à un troisième groupe d'enfants normaux à la naissance. Il a trouvé une durée moyenne de grossesse normale dans tous les cas.

Le poids de naissance est le plus souvent inférieur à la normale. L'hypotrophie pondérale serait d'autant plus importante que la maladie est plus grave. Les enfants étudiés par RUDOLF (91) confirment entièrement les données plus anciennes de SHERIDAN.(100)

Poids de naissance moyens, d'après RUDOLF (91)

Poids de naissance
moyens

Enfants cliniquement normaux, nés de mère ayant eu la rubéole pendant le 1er trimestre de la grossesse	3,327 g
Syndrome malformatif	2,533 g
Syndrome évolutif	2,178 g
Poids de naissance moyens, d'après SHERIDAN (portant seulement sur le syndrome malformatif)	
Enfants normaux	3,230 g
Lésions minimales	3,050 g
Lésions graves isolées	2,850 g
Lésions graves multiples	2,665 g

La taille est également inférieure à la normale (47,8 cm chez les enfants atteints de malformations, 51 cm chez des enfants témoins).

L'hypotrophie staturo-pondérale persiste après la naissance. LUNDSTRÖM (55) a constaté en effet que, entre 1 et 3 ans, 27% des enfants ont une taille inférieure à la normale et 20% sont au-dessous des normes pondérales de leur âge.

LE SYNDROME DE RUBEOLE CONGENITALE EVOLUTIVE

Nous avons cité plus haut qu'en 1964, une épidémie aux USA a permis de décrire la rubéole congénitale évolutive du nouveau-né. Le tableau clinique de cette maladie est caractérisé par :

1) Le purpura thrombopénique, qui existe dans 58% des rubéoles congénitales. Il est présent dès la naissance (20-35) ou apparaît aussitôt après. La survenue de nouveaux éléments après la 48ème heure est rare. L'éruption est faite de petites macules de 3 à 8 mm de diamètre, infiltrées mais ni indurées ni surélevées. Elle peut être limitée à quelques éléments sur la face et la partie supérieure du tronc où elle prédomine toujours, ou à l'opposé, diffuse avec des lésions sur les paumes des mains et les plantes des pieds. Des échymoses peuvent être associées aux pétéchies. L'évolution est en général brève et ne dépasse pas quelques jours. Cependant, il est possible que ce purpura persiste pendant des mois. (7)

Parfois, il peut apparaître d'une façon retardée (83): 14ème jour, 28ème jour, 2ème mois et même 9ème mois et évoluer par poussées entrecoupées de rémissions complètes. (89)

Les hémorragies vicérales sont rares (20-37), cependant quelques cas d'hémorragies cérébrales ou intestinales ont été rapportés. (7-83)

La thrombopénie peut coexister avec le purpura ou être asymptomatique. COOPER (20) trouve un chiffre de plaquettes inférieur à 125.000 dans 57 cas sur 58.

Inférieur à 90.000 chez 86% des sujets

Inférieur à 20.000 chez 20% des sujets

Chez tous ces enfants, le nombre des plaquettes était redevenu normal en moins de 4 mois et plus souvent en 1 mois.

Des études hématologiques ont montré que les mégacaryocytes médullaires sont absents ou très rares. (20-37-43)

Les études immunologiques sont le plus souvent négatives. (8-18) Cependant BAYER (7) mit en évidence des anticorps anti-plaquettes chez les enfants. Il pense que le virus pourrait agir directement sur elles ou qu'un complexe virus - antiviral pourrait les rendre antigéniques.

D'autre part, BAYER (7) a constaté dans plusieurs organes, des lésions de microthromboses analogues à celles du purpura thrombotique qui pourraient également expliquer la thrombopénie. Enfin, il conteste que l'hypoplaquettose soit significative dans tous les purpuras et estime que des facteurs vasculaires interviennent.

2) L'anémie est beaucoup moins citée. Cependant, COOPER (20) en observe 10 cas dans un groupe de 58 enfants. C'est une anémie hémolytique avec une hyperplasie erythroblastique de la moelle, une erythroplasmose périphérique qui peut être très importante, une réticulose élevée, des altérations morphologiques des hématies en cible, en casque, hématies fragmentées.

Cette anémie peut durer plusieurs mois (20-86). Les études immunologiques qui ont été faites sont restées négatives. (18-83)

Cette anémie peut, beaucoup plus rarement, être hypoplasique (18-20-49) avec une réticulose faible et une hypoplasie erythroblastique de la moelle.

L'hypoplasie médullaire peut ne concerner que la lignée erythroblastique. Dans certains cas, elle atteint les trois lignées. (73-47) Elle peut être transitoire. (47)

Une diminution de la durée de vie des hématies observée par plusieurs auteurs (18-20), suggère une participation hémolytique, mais les observations qui ont conduit à ces constatations doivent quand même être interprétées avec prudence, étant donné la variabilité des réactions médullaires dans cette période de la vie.

3) L'hépatite. D'après plusieurs observations (8-20), l'hépatite ferait pratiquement toujours partie du tableau du syndrome de rubéole évolutive congénitale, mais il est encore assez difficile, vu le petit nombre de statistiques, de donner de grandes précisions quant à sa fréquence et à sa symptomatologie.

COOPER (20) note la présence d'un ictère chez un quart des malades observés, mais la fréquence d'un processus hémolytique rend délicate l'interprétation de ce fait.

L'hépatomégalie est présente dans 65% environ des rubéoles congénitales. (35)

Elle est souvent importante. Elle peut résister des mois (20) ; mais l'examen anatomique (74) ne montre, le plus souvent, qu'une hyperplasie des flots hématopoiétiques dans le foie du nouveau-né, cette hyperplasie persiste chez les enfants plus grands.

L'ictère apparaît dans les 24 ou 48 premières heures de la vie. La bilirubine est surtout conjuguée. La rétention peut être importante avec décoloration des selles. L'étude des fonctions hépatiques reste très incomplète. On a signalé une élévation du cholestérol total, une diminution du rapport albumine-globuline et une augmentation des transaminases. (7)

La biopsie hépatique en période ictérique (83) montre une ballonnisation des hépatocytes qui sont parfois fusionnées en cellules géantes multinucléées. Des foyers de nécrose cellulaire, une infiltration des espaces portes par des cellules mononucléaires ont été également observés à plusieurs reprises.

SWAN (103) a signalé qu'une atrésie des voies biliaires pouvait être intégrée dans un contexte malformatif, attribuable à la rubéole.

4) Les manifestations osseuses : elles sont mises en évidence dans 36% des cas. (35) Elles n'ont pas de traduction clinique ou biologique (calcémie, phosphorémie, phosphatasémie sont normales).(105)

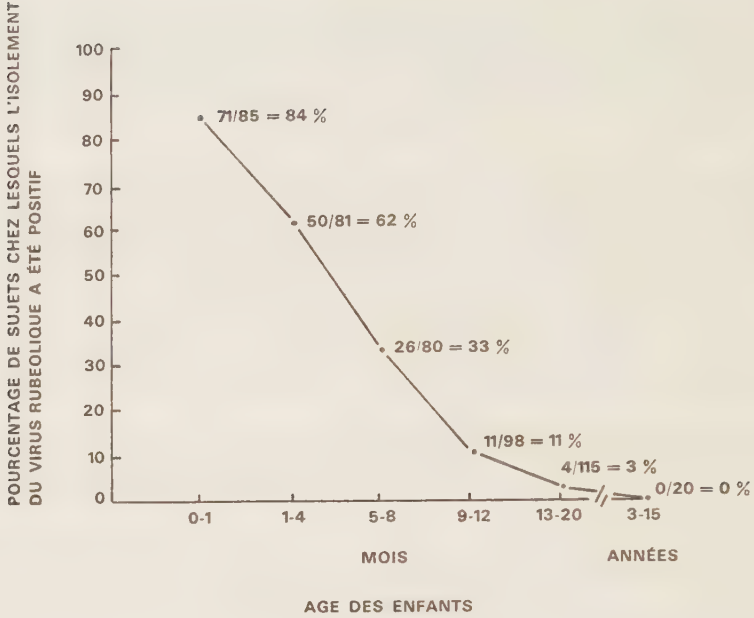
Les plus typiques des manifestations osseuses siègent aux métaphyses des os longs, surtout aux extrémités inférieures du fémur et supérieures du tibia. D'après SINGLETON et RUDOLF (91), les lésions pathognomoniques seraient une ligne de calcification métaphysaire et une trabéculatation grossière avec des zones radio-transparentes et opaques disposées en bandes longitudinales. Lorsque l'état général de l'enfant est bon, les lésions osseuses disparaissent en moins de 3 mois; lorsqu'il est mauvais, elles peuvent persister plus longtemps : 8 mois (48), 10 mois (89) .

Les lésions non spécifiques seraient plus tardives. Il s'agit de bandes transparentes, parallèles au cartilage de conjugaison, analogues à celles rencontrées dans l'érythroblastose infantile. Des petits becs métaphysaires peuvent se former (85).

Il n'y a jamais de périostite, c'est ce qui distingue les lésions osseuses de la rubéole de celles de la syphilis.

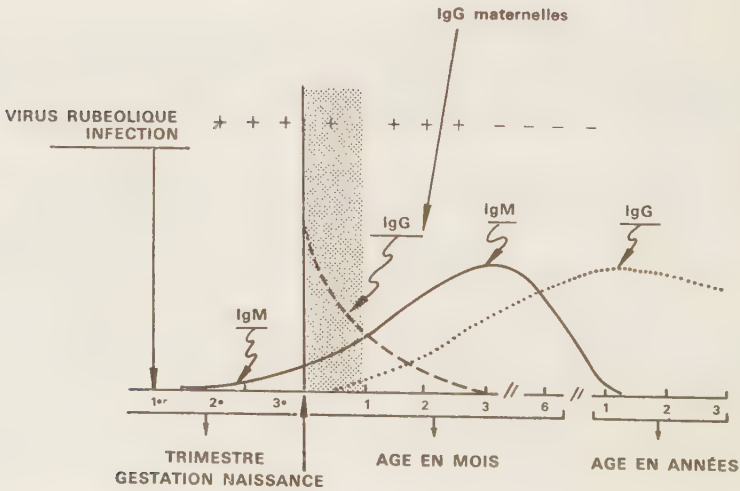
En ce qui concerne l'étiologie de cette ostéopathie, LINDQUIST (54) admet une ostéomyélite virale qui provoquerait ces lésions.

Par contre, SINGLETON et RUDOLF (91-101) pensent que la responsabilité de ces lésions revient à un facteur métabolique.(91)



Pourcentage d'excrétion virale en fonction de l'âge des enfants atteints de rubéole congénitale (4).

Figure No 9



*Evolution de la rubéole congénitale.
Schéma de l'excrétion virale et de la réponse anticorps.*

Figure No 10

5) Une autre lésion relativement plus rare est la myocardiopathie évolutive. (43-44) Il s'agit d'une insuffisance cardiaque, à prédominance ventriculaire gauche, rebelle à la thérapeutique. L'électro-cardiogramme a mis en évidence cette lésion dont la nature et l'évolution sont très comparables à celles de l'infarctus du myocarde de l'adulte. L'évolution de cette atteinte est très sévère, mais dans les cas de guérison, l'électro-cardiogramme devient normal généralement 15 semaines environ après les manifestations du début (43). Au point de vue histologique, les lésions comportent une nécrose sans phénomènes inflammatoires. (43-44)

6) On a également décrit (43-44) des pneumonies qui se sont avérées rebelles au traitement antibiotique. A l'examen anatomique des cas examinés, on a mis en évidence des lésions de pneumonie interstitielle avec épaississement des septa interalvéolaires et des monocytes. Le virus a pu être cultivé à partir des poumons des enfants atteints de cette pneumonie particulière.

7) Des adénopathies existent également chez 1/5 des enfants. Ces adénopathies peuvent atteindre tous les territoires ou se limiter à l'hypertrophie d'un seul ganglion. Le volume des ganglions varie de quelques millimètres à 1 cm. Ils sont fermes et mobiles.

Il nous semble important de mentionner que, au cours de cette maladie évolutive, le virus rubéolique demeure actif chez le fœtus, chez les nouveaux-nés et même chez le jeune nourrisson. La rubéole congénitale évolutive est contagieuse pendant plusieurs mois, parfois même plusieurs années, comme en témoigne la figure No 9 que nous rapportons ci-dessous.

On évoquera le diagnostic de rubéole congénitale si la mère a eu la rubéole au cours du premier trimestre de sa grossesse ou si elle a été en contact avec un sujet rubéolique durant la même période. Bien entendu, on y pensera devant un ou plusieurs des symptômes que nous venons d'énumérer. La confirmation du diagnostic sera apportée par :

1) L'isolement du virus, à partir des sécrétions pharyngées, des urines, du LCR et éventuellement par la mise en culture des divers tissus ou organes du nouveau-né. Il faut noter qu'au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la naissance, cette mise en évidence devient exceptionnelle. (8)

2) L'exploration immunologique donne le graphique No 10 qui est dû à KRUGMAN (46); on voit qu'elle est la réponse à une infection intra-utérine, laquelle est très différente d'une rubéole post-natale.

Alors que dans cette dernière, l'excrétion virale est éphémère et ne persiste pas plus qu'une ou deux semaines, dans la rubéole congénitale, le virus peut persister plusieurs mois.

Le sérum d'un enfant atteint de rubéole congénitale contient des anticorps I g M (fabriqués par son propre organisme) en même temps que I g G maternels.

Après plusieurs mois, les I g G transplacentaires ont disparu tandis qu'un titre plus élevé en I g M du nouveau-né se maintient. A la fin de la première année, les I g G élaborés par l'enfant deviennent les anticorps prépondérants.

En conclusion donc, la présence et la persistance des anticorps rubéoliques dans le sérum d'un enfant de 5 à 6 mois ou plus et l'identification d'anticorps I g M chez les nouveaux-nés permettent de poser le diagnostic de rubéole congénitale. (9-24-29-75)

P R O P H Y L A X I E

Seroprévention par les immuno-globulines:

Habituellement la rubéole est une affection bénigne qui guérit spontanément, et si on envisage une prévention, c'est à cause des complications foetales de cette maladie. (5-6-9).

Si une femme est en contact avec un rubéoleux pendant les 4 premiers mois de la grossesse, et que le serodiagnostic de la rubéole révèle qu'elle est réceptive, la prévention par les gamma-globulines hyperimmunes en anticorps rubéolique s'impose: L'injection de 3 ampoules de 10 cc à 10% (ou de 3 à 4 ampoules de 5 cc à 16,5%) dans une période de 24 heures. Le traitement doit être effectué le plus rapidement possible après les contacts. (33)

Mais l'opinion de différents auteurs qui ont expérimenté ces gamma-globulines n'est pas unanime. Alors que les premiers auteurs se sont déclarés satisfaits de leur action, d'autres ont prétendu qu'elles étaient sans effet, même qu'elles favorisaient les formes inapparentes. En réalité, les résultats dépendent des conditions d'administration du produit. (33-45-56-63-93)

Une grande enquête de MAC DONALD et PECKAM (63) en Angleterre, portant sur plus de 30.000 femmes enceintes, ayant reçu des immunoglobulines après un contact suspect, a montré une réduction du nombre des cas de rubéoles cliniques chez la mère, avec une différence significative dans le pourcentage des morts-nés et des enfants malformés, suivant la date de l'administration de ces gamma-globulines. Les auteurs concluent en plus que les infections inapparentes sont rares ou en tout cas sans danger pour l'enfant.

Ce dernier point est confirmé par BROWN (16). Si les immunoglobulines sont sans effet sur l'incidence de la rubéole serologique, elles réduisent la fréquence de la maladie clinique, et diminuent beaucoup les risques de maladies foetales par réduction de la virémie.

Une action favorable a été également constatée en France, par le centre national de transfusion sanguine sur plus de 3.000 femmes enceintes exposées, chez lesquelles l'injection d'immunoglobuline a réduit l'incidence de la maladie à 0,3% avec un pourcentage d'accidents foetaux égal ou inférieur à celui de l'ensemble de la population.

A Genève (61). Pour déterminer la valeur protectrice de la gamma-globuline administrée par voie intraveineuse, on l'injecta à 5 volontaires non immuns vis-à-vis de la rubéole, après les avoir infectés par une souche atténuée de virus de la rubéole.

Le virus employé était fourni par le National Institute of Health de Bethesda (USA), il s'agissait de la souche BROWN. Parmi les 5 sujets non immuns et non protégés qui reçurent par voie nasale 1 ml de suspension contenant 10^4 TCD₅₀ de la souche BROWN, 4 contractèrent une rubéole discrète se manifestant par une adéno-

Tableau 11

	C. B.	J. B.	F. B.
Dose de gamma-globuline injectée	60 ml	60 ml	40 ml
Dosage des anticorps IH dans la gamma-globuline injectée	1/2048	1/1024	1/1024
Taux d'anticorps IH dans le sang			
5 min. après injection	1/64	1/32	1/8
1 jour après injection	1/16	1/16	1/8
5 jours après injection	1/16	1/8	1/8
14 jours après injection	1/8	—	—

Tabl. 12.- Protection contre la rubéole par l'injection de gamma-globuline standard i. v.

Sujets sexe	Poids kg	Infection avec la souche de Brown	Jours entre l'injection et l'injection de gamma-globuline	Dose de gamma- globuline	Symptômes	Titre des anticorps antirubéoleux H. A.		
						avant	après	après
						24 h.	3 s.	6 s.
FB M	70	10 ⁴ TICD ₅₀	5	60	0	1/16	0	0
MF M	75	idem	5	40	0	—	0	0
TB F	63	idem	5	40	0	1/8	0	0
AL F	68	idem	5	30	0	1/8	0	0
RS F	65	idem	5	30	0	1/8	0	0

pathie rétromaxillaire, une légère éruption et de la fièvre. Le taux de leurs anticorps IAH s'éleva au bout de 15 jours et atteignit entre 1/128 et 1/1024 6 semaines après l'infection. Un sujet non immun ne fut pas infecté, il ne présenta aucun symptôme et son taux d'anticorps IAH resta inférieur à 1/8 pendant 6 semaines.

La gamma-globuline standard employée était préparée spécialement par le centre de transfusion de la Croix-Rouge à Berne pour être administrée par voie intraveineuse, lors du traitement de sujets souffrant d'agammaglobulinémie ou de malades atteints d'infections bactériennes graves. Cette gamma-globuline injectée par voie intraveineuse ne provoque généralement pas d'effet secondaire. Les personnes de l'étude ayant reçu cette gamma-globuline n'ont présenté aucune réaction.

La figure No 11 démontre que l'injection intraveineuse de 60 à 40 ml de gamma-globuline standard intraveineuse provoque une élévation de taux des anticorps IAH dans le sérum du sujet, celui-ci reste égal ou supérieur à 1/8 pendant 5 à 14 jours.

On a également étudié la demi-vie de la gamma-globuline administrée par voie intraveineuse et ceci à l'aide de gamma-globulines marquées par de l'iode radio-actif. Le résultat de cette étude a montré que la demi-vie de la gamma-globuline standard intraveineuse varie entre 7 et 8 jours, ce qui permet de confirmer la possibilité de protéger contre la rubéole pendant une semaine au moins par l'injection de la gamma-globuline standard préparée spécialement pour l'administration intraveineuse.

Pour déterminer si 30 à 60 ml de gamma-globuline standard, préparée pour injection intraveineuse, sont capables de protéger contre la rubéole des sujets non immuns, on a administré par voie nasale à cinq volontaires non immuns 1 ml de la solution contenant 10^4 T1CD 50 virus de la souche atténuée de BROWN. Ces sujets reçurent par voie intraveineuse, 5 jours plus tard, 30 à 60 ml de gamma-globuline standard intraveineuse diluée entre 200 ml de solution saline physiologique.

Comme le démontre la figure No 12, aucun des sujets traités ne présenta de symptôme de rubéole ni une élévation du taux des anticorps. Trois mois plus tard, un des volontaires fut infecté à nouveau avec la même quantité de virus et présenta des signes de rubéole avec élévation du taux des anticorps antirubéoleux, preuve qu'il avait été bien protégé précédemment.

SCHIFF (93) a démontré que la gamma-globuline hyperimmune provenant de sérum de convalescents de rubéole est capable de protéger contre la rubéole, alors que la gamma-globuline standard est inefficace. Au cours de deux études consécutives, il infecta des volontaires non immuns en leur administrant par voie intranasale des virus atténués de la rubéole. Dans la première étude 5 d'entre eux reçurent 48 heures plus tard 20 ml de gamma-globuline hyperimmune et 5 servirent de témoin et reçurent du sérum physiologique. Alors que les 5 sujets témoins contractèrent

une rubéole bénigne et réagirent par une élévation du taux de leurs anticorps antirubéoleux, les 5 sujets traités par la gamma-globuline hyperimmune restèrent indemnes et ne présentèrent pendant les six semaines qui suivirent aucune élévation du taux de leurs anticorps.

Dans la seconde étude 6 volontaires non immuns reçurent la même dose de gamma-globuline standard, dont le taux des anticorps antirubéoleux était moyen, et 5 autres une solution de sérum physiologique. Dans le groupe témoin, 4 sujets sur 5 présentèrent la preuve sérologique d'une contamination par la rubéole et dans le groupe ayant reçu de la gamma-globuline 5 sujets sur 6. Comment expliquer l'échec de SCHIFF (93) avec de la gamma-globuline standard, alors que les résultats de l'expérience ici à Genève furent excellents? pour deux raisons:

1) Les sujets expérimentés à Genève ont reçu deux à trois fois plus de gamma-globuline que ceux de SCHIFF.(93)

2) La gamma-globuline employée à Genève fut administrée par voie intraveineuse. En effet on a pu démontrer au moyen des gamma-globulines marquées à l'iode radio-actif que lorsqu'on l'injecte par voie intramusculaire, elle ne quitte qu'assez lentement le lieu d'injection et que son taux dans le sang n'est guère élevé. alors que si on l'injecte par voie intraveineuse, son taux très haut dans le sérum baisse au début puis reste identique ou presque pendant plusieurs jours. Ces résultats expliquent pourquoi il est possible de protéger des sujets infectés en leur administrant 5 jours après la contamination de la gamma-globuline standard intraveineuse.

LUNDSTROM (56) a rapporté en novembre 1968, au séminaire international de la vaccination de la rubéole qui eut lieu à Londres, ce qu'il pensait personnellement de la valeur des gamma-globulines standard données à des jeunes femmes enceintes en contact avec des rubéoleux, ces injections n'ont eu aucun effet sur les incidence tératogènes du virus de la rubéole.

Sur 33 jeunes femmes en contact, ayant reçu des gamma-globulines standard:

3 avaient un avortement spontané.

1 enfant mort-né.

8 enfants étaient nés avec des signes de rubéole congénitale.

10 enfants étaient nés apparemment normaux.

Les 11 autres jeunes femmes ont eu un avortement thérapeutique.

Le même auteur a rapporté le résultat suivant: après avoir administré des gamma-globulines de convalescents rubéoleux, donc possédant un titre d'anticorps élevé contre la rubéole, à 282 jeunes femmes enceintes, le pourcentage d'avortement spontané et d'enfants morts-nés était semblable à celui rencontré chez des jeunes femmes non exposées et n'ayant pas reçu des gamma-globulines.

Ces résultats montrent donc que les gamma-globulines à titre

élevé en anticorps contre la rubéole ont une très grande efficacité sur la prévention des malformations congénitales dues au virus de la rubéole.

La plupart des auteurs (4-10-14-31-33-45-56-63-93) à l'heure actuelle estiment qu'on est en droit de conclure à l'efficacité réelle de la séroprévention par les immuno-globulines, à la double condition que:

- 1) le produit utilisé ait un titre suffisamment élevé en anticorps spécifiques: titre IAH supérieur à 20.000.
- 2) l'administration soit suffisamment précoce: dans les 72 heures qui suivent les contacts infectants.

Malheureusement, cette gamma-globuline n'existe pas dans le commerce comme la gamma-globuline I V standard; il est quasi impossible de se la procurer en Suisse, c'est pourquoi on utilise la gamma-globuline standard I V.

V A C C I N A T I O N S

Quel que soit l'intérêt de la séroprévention, il est hors de doute que c'est l'immunisation active qui résoudra véritablement le problème de la rubéole et de ses dangers pour le fœtus in utero. (10-17-33)

Les critères auxquels doit répondre le vaccin antirubéoleux vivant atténué sont les suivants:

1) Le principal danger de contamination d'une femme enceinte est indiscutablement la présence de personnes vaccinées dans l'entourage. Le vaccin devra donc en premier lieu être dépourvu de pouvoir de diffusion.

2) Il est indispensable que le vaccin soit efficace, c'est-à-dire qu'il immunise réellement les sujets auxquels il est administré et ceci pour une durée suffisante.

3) Une troisième qualité du vaccin est son innocuité, c'est-à-dire qu'il ne doit pas provoquer des réactions désagréables chez les vaccinés.

4) Enfin le vaccin doit être d'administration facile et relativement peu coûteux.

En ce qui concerne le vaccin inactivé, son étude a été abandonnée parce que cet antigène était ni suffisamment puissant ni pratique.

Les objectifs que nous avons cités ci-dessus ont orienté les travaux de différents groupes de recherches (11-17-26-34-36-38) qui se sont consacrés au développement des souches atténuées. Les souches les mieux étudiées à ce jour et certaines de leurs caractéristiques sont les suivantes:

1) La première souche mise au point est constituée par le vaccin de MEYER et PARKMAN (76) dénommé aussi H.P.V.77. Des études faites en France par A. BOUE et J. CELERS (12) ont démontré que les vaccins qui ont le mérite de l'antériorité présentent cependant deux inconvénients: d'une part atténués par 77 passages sur cellules rénales de singe et cultivées sur ces mêmes cellules, ils ne mettent pas à l'abri des virus latents des singes dont le plus connu est le S.V. 40 et le plus récent est le virus mystérieux de la maladie de MARBURG, qui a atteint 23 travailleurs de laboratoire et en tua 5.

D'autre part, selon des rapporteurs au Symposium International de Londres sur la rubéole, les vaccins H.P.V. 77 sont responsables d'un certain nombre de réactions arthritiques. (17)

2) Le second vaccin est constitué par une souche atténuée par des passages sur cellules diploïdes humaines, c'est la souche

Souche Vaccinale	Réactions cliniques	Hyperthermie	Eruption	Arthralgie	Adénopathie	Total
MERUVAX HPV 77 DE 5			(Rubéole) *	+ (7 j.) + (16 j.)		3
RUDIVAX RA 27/3		+ 39° 4 (3j.) + 38° 0 (8j.)				2
ERNEVAX (Cendehill)		+ 38° 7 (2j.)	+ (6 sem.) + (7 j.) (4 sem.) (6 j.)	+ (7 j.)	+ (4 sem.) + (6 sem.)	8

* enfant atteint probablement d'un déficit immunitaire : les dosages pré et post-vaccinaux se sont révélés négatifs en contact avec enfants atteints de rubéole

séro-négatifs avant vaccination

Figure No. 13

he R.A. 27/3 de PLOTKIN (82) (découverte américaine) cultivé: aux Etats-Unis au Wistar Institut, chez Wellcome en Angleterre, ainsi que dans les laboratoires Merieux à Lyon.

Le troisième vaccin de découverte européenne est produit à partir de la souche CENDEHILL. Il a été mis au point en Belgique, au Centre de Recherches de Laboratoire R.I.T. par HUYGELEN et PRINZIE. (38) Il est atténué par 51 passages sur cellules rénales de lapins domestiques.

Dans cette étude de la vaccination contre la rubéole, il nous semble utile de rapporter les travaux consacrés à comparer la réponse sérologique et les réactions cliniques des trois vaccins contre la rubéole cités ci-dessus. Le travail que nous avons consulté est basé sur la vaccination de 650 enfants âgés de 2 à 15 ans, 286 garçons et 364 filles. (2)

Les vaccins ont été étiquetés lot No 1, No 2, No 3 de façon que le médecin qui s'occupait de ces collectivités ignorait avec quelle souche chaque enfant était vacciné.

218 enfants ont été vaccinés avec le H.P.V. (Meruvax)
216 avec le R.A. 27/3 (Rudivax)
216 avec la souche CENDEHILL (Ernevax)

Méthodes d'études

Le prélèvement sanguin pour la recherche des anticorps inhibant l'héماغlutination a été effectué au pli du coude par ponction veineuse. La quantité de sang recueillie était donc de 5 à 10 cm³. Les tubes contenant le sang sont immédiatement mis dans une glacière portative puis centrifugés au laboratoire.

Deux prélèvements ont été effectués chez tous les enfants. Un avant vaccination et un autre 6 semaines après. Les dosages pré-et post-vaccinaux ont été effectués simultanément par la réaction IHA déterminée par micro-méthode.

Réactions vaccinales

Les réactions cliniques post-vaccinales sont résumées sur la figure No 13.

Après vaccination par le vaccin H.P.V. 77 (Meruvax) on a signalé trois réactions vaccinales; des arthralgies chez deux enfants âgés respectivement de 12 et 14 ans et qui étaient séropositifs avant la vaccination et ont réagi par un effet de rappel au bout de 6 semaines. Chez un enfant âgé de trois ans, atteint probablement d'un déficit immunitaire, on a noté une rubéole authentique. Les dosages sérologiques effectués chez cet enfant ont révélé des réactions négatives avant et 6 semaines après la vaccination.

Après vaccination par le vaccin R.A. 27/3 souche de PLOTKIN (Rudivax) on a noté une hyperthermie chez deux enfants âgés respectivement de 6 ans et 12 ans $\frac{1}{2}$.

Avec le vaccin CENDEHILL (Ernevax) on a signalé les réactions suivantes:

- 1) Une hyperthermie chez un enfant âgé de 13 ans, le lendemain de la vaccination.
- 2) Une éruption chez 4 enfants dont 3 âgés de 12 ans et le 4ème de 13 ans. Deux de ces enfants étaient séro-négatifs avant vaccination, tandis que les deux autres étaient positifs.
- 3) Une arthralgie 10 semaines après vaccination chez un enfant séro-positif âgé de 13 ans.
- 4) Des adénopathies chez deux enfants âgés de 12 ans dont l'un était négatif avant la vaccination.

Tableau V - Etude des taux d'anticorps avant vaccination

	1 ^o groupe MERUVAX	2 ^o groupe RUDIVAX	3 ^o groupe ERVEVAX	comparaison entre les 3 groupes	TOTAL
Nombre de sujets	209	207	207	-	623
% de sujets négatifs	23,9 %	23,2 %	17,9 %	DNS	21,7 %
% de sujets ayant un titre faible (20-60)	18,2 %	17,4 %	16,4 %	DNS	17,3 %
% de sujets positifs (> 60)	57,9 %	59,4 %	65,7 %	DNS	61,0 %
Moyenne géométrique des titres d'anticorps	1/65	1/70	1/75	DNS	1/70

Figure No. 14

Tableau VI - Résultats obtenus après vaccination chez les sujets négatifs 1/10

	1 MERUVAX	2 RUDIVAX	3 ERVEVAX	Comparaison entre les 3 vaccins
Nombre de sujets	50	48	37	
Pourcentage de séro-conversions	92,0 %	100 %	94,6 %	DNS
Pourcentage de sujets positifs (> 1/60)	64,0 %	83,3 %	56,8 %	DS *
Taux moyen d'anticorps (moyenne géomé- trique)	1/65	1/98	1/57	DTS **

Figure No. 15

Tableau VII - Résultats obtenus après vaccination chez les sujets ayant un titre faible d'anticorps (I/20 - I/60)

	I MERUVAX	2 RUDIVAX	3 ERVEVAX	Comparaison entre les 3 vaccins
Nombre de sujets	38	36	34	
Taux moyen d'anticorps avant vaccination	I/37	I/35	I/35	DNS
Taux moyen d'anticorps après vaccination (moyenne géomé- trique)	I/65	I/86	I/70	DNS
	DTS ***	DTS ***	DTS ***	

Figure No. 16

Tableau VIII - Résultats obtenus après vaccination chez les sujets positifs (> /60)

	I MERUVAX	2 RUDIVAX	3 ERVEVAX	Comparaison entre les 3 vaccins
Nombre de sujets	I21	I23	I36	
Taux moyen d'anticorps avant vaccination	I/171	I/171	I/160	DNS
Taux moyen d'anticorps après vaccination	I/242	I/226	I/226	DNS
	DTS ***	DTS ***	DTS ***	

Figure No. 17

ETUDE SEROLOGIQUE ET ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Pour l'analyse des résultats les sujets ont été classés en 3 catégories.

- 1) Sujets négatifs présentant un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/10.
- 2) Sujets à faible taux d'anticorps compris entre 1/20 et 1/60.
- 3) Sujets positifs ayant un taux d'anticorps supérieur à 1/60.

La figure No 14 résume les résultats obtenus avant vaccination pour l'ensemble des sujets de l'étude ainsi que pour chacun des trois groupes qui ont été vaccinés avec l'un des trois vaccins cités.

Avant vaccination, on trouve les résultats suivants:

20,7% de sujets étaient dépourvus d'anticorps
 17,3% des sujets avaient un titre faible compris entre 1/20 et 1/60.
 60% des sujets étaient franchement positifs et avaient un taux supérieur à 1/60.
 Le taux moyen d'anticorps est d'environ 1/70.

La figure No 15 résume les résultats obtenus après vaccination de sujets non immuns.

La figure No 16 résume les résultats obtenus après vaccination des sujets qui avaient un faible taux d'anticorps avant vaccination.

Enfin la figure No 17 résume les résultats obtenus après vaccination des sujets naturellement immuns.

Si donc on fait une étude comparative des taux moyens d'anticorps avant et après vaccination on trouve:

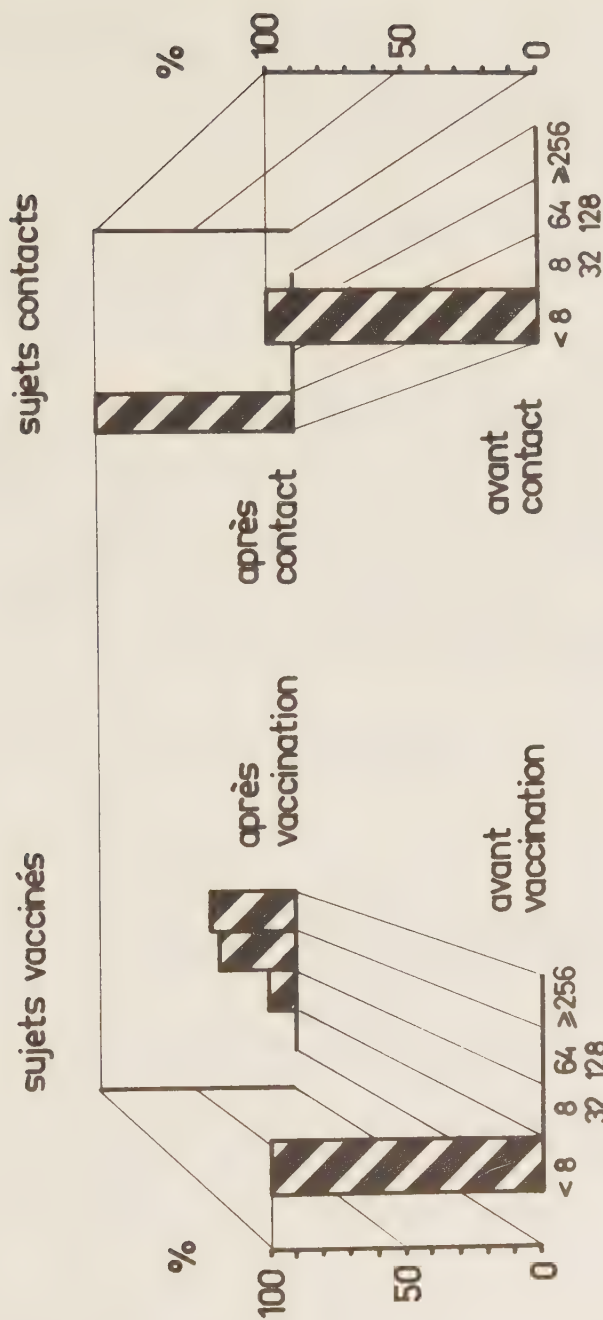
Dans les groupes No 1 : 1/52 - 1/98
 Dans les groupes No 2 : 1/171 - 1/226
 Dans les groupes No 3 : 1/160 - 1/226

Dans chacun des trois groupes, les taux moyens d'anticorps ont augmenté de façon significative après vaccination (effet de rappel).

En résumé l'observation clinique ainsi que l'étude sérologique portant sur 650 enfants ayant reçu trois vaccins contre la rubéole ont démontré d'une part l'efficacité et d'autre part l'innocuité de ces trois vaccins.

A Genève 150 enfants et adultes non immuns ont été vaccinés au moyen de la souche CENDEHILL.

EFFET DE LA VACCINATION ANTIRUBEOLEUSE



taux des anticorps

Figure 18

Cette souche CENDEHILL est une découverte européenne, elle a été isolée par PRINZIE à Louvain en Belgique au centre de recherches du laboratoire RIT en 1965. Cette souche isolée sur cellules de rate de cercopithèque, à partir de l'urine du rubéoleux, a été passée 3 fois sur ce système cellulaire avant d'être soumise à une série de passages sur cellules primaires de lapin par PEETERMANS et HUGGELEN. (38)

Les cellules rénales du lapin domestique utilisé représentent un milieu "propre" à l'abri jusqu'à présent de virus latents si fréquents chez les singes. Il existe bien des virus vacuolants du lapin sauvage, mais on ne les a jamais encore décelés dans les cellules rénales du lapin domestique de l'élevage sélectionné.

En vue d'étudier le degré d'atténuation du virus, des essais cliniques ont été tentés avec le virus au 21ème passage sur reins de lapin. Ces essais ont montré que le virus avait déjà perdu son pouvoir de diffusion et qu'il conférerait une immunité convenable. Cependant, son administration donnait encore des réactions cliniques qui, quoique légères, ont été jugées excessives. Les auteurs ont alors poursuivi le passage sur cellule de rein de lapin et ont essayé le 51ème et le 61ème passage. Ces essais donnèrent les résultats escomptés, tant du point de vue de l'efficacité que de l'absence de réactivité. C'est le 51ème passage qui a été choisi pour poursuivre l'expérimentation clinique. (38)

Ce vaccin est présenté en flacon sous forme lyophilisée. Il est remis en suspension par adjonction du contenu d'une ampoule de 1 ml d'eau distillée aprotogène.

On peut injecter ce vaccin par voie sous-cutanée dans la fosse sous-épineuse ou dans le deltoïde.

Le flacon de vaccin lyophilisé doit être conservé en réfrigérateur à + 4°C et transporté dans une boîte isolante à dispositif réfrigérant.

Des contrôles sérologiques pré et post-vaccinaux sont réalisés à l'aide de la réaction d'inhibition d'héماغglutination qui a été mise au point par MEYER et par EMANN. (19)

Pour déterminer l'absence de transmission à partir des sujets vaccinés par le virus atténué, on laissa en contact permanent 19 nourrissons et adultes non immuns.

L'analyse des résultats a permis de voir:

1) Innocuité du vaccin

Aucun enfant n'a présenté de réaction au vaccin. Aucun sujet témoin séro-négatif n'a présenté une élévation du taux des anticorps dans les sérums récoltés 6 semaines plus tard, démontrant l'absence des transmissions du virus, figure No 18.

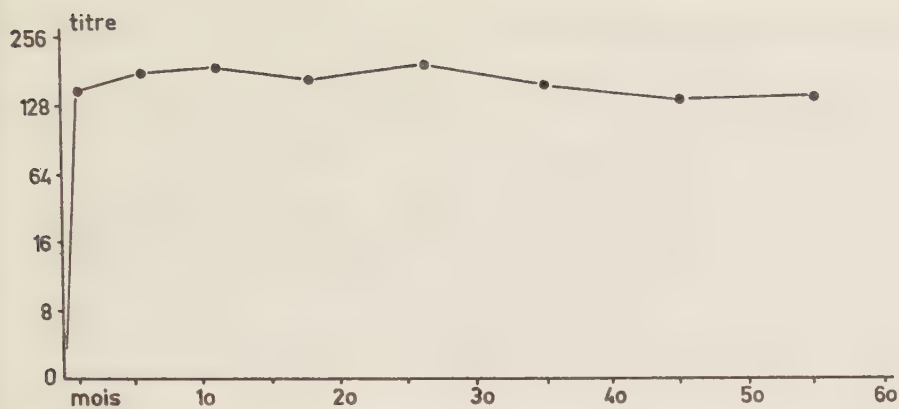


Fig. 19.- Taux des anticorps I.A.H après vaccination contre la rubéole.- Moyenne géométrique.

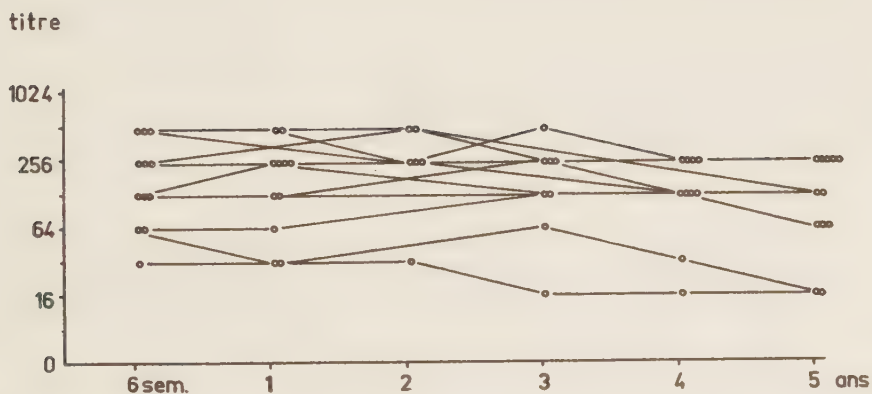


Fig. 20.- Taux des anticorps I.A.H après vaccination contre la rubéole.

2) Efficacité du vaccin

Six semaines après la vaccination, tous les enfants vaccinés présentaient un taux d'anticorps IAH entre 1/64 et 1/2048.

3) Durée de l'immunité conférée par la vaccination

La figure No 19 résume le dosage des anticorps antirubéoleux IAH chez environ une cinquantaine de sujets qui ont été suivis régulièrement pendant 5 ans. Comme le démontre la moyenne géométrique, de façon générale les taux d'anticorps n'ont guère baissé pendant les 5 ans qui ont suivi les vaccinations. Puisque la moyenne géométrique qui était de 1/128 six mois après la vaccination, est encore à 1/128 cinq ans plus tard.

Cependant, il faut noter que la moyenne géométrique ne donne qu'une idée générale de l'efficacité du vaccin. Elle est approximative, car elle est influencée par l'élévation possible du taux d'anticorps à la suite d'une infection.

La figure No 20 permet de suivre l'évolution de l'immunité antirubéoleuse chez 10 sujets non immuns avant la vaccination. Comme on peut le voir, l'immunité est souvent maxima après 6 mois seulement. Elle peut atteindre chez certains sujets un taux de 1/1024. Chez ceux dont le taux d'anticorps est très élevé, l'immunité baisse généralement pendant les années suivantes, figure No 20. En revanche, chez ceux qui réagissent au vaccin par un taux situé entre 1/32 et 1/64, elle se maintient. En définitive, tous les sujets testés sont encore parfaitement immuns 5 ans après la vaccination par la souche atténuée de CENDEHILL.

CONCLUSION GENERALE SUR LA VACCINATION CONTRE LA RUBEOLE

Le but de la vaccination contre la rubéole, maladie bénigne en elle-même, est de protéger toutes les jeunes femmes enceintes pendant le premier trimestre de la gestation et d'une manière plus générale, d'obtenir une protection de toutes les femmes en âge d'avoir des enfants, non immunes naturellement. La rubéole, en effet, engendre des manifestations graves chez les foetus avec des fréquences très élevées.

La connaissance du risque de la rubéole chez la femme enceinte est bien connue aujourd'hui, même du grand public. Des problèmes psychologiques sont soulevés chaque fois qu'une femme au début d'une grossesse, qui ignore en général son état d'immunité est ou croit avoir été en contact avec un rubéoleux. S'il est possible de rassurer 90% d'entr'elles par la recherche des anticorps inhibant l'hémagglutination, qui doivent alors être supérieurs à 1/10, il est indispensable de pouvoir offrir une prophylaxie efficace et sans danger à la minorité moins favorisée.

Dans notre étude, nous avons consacré quelques paragraphes sur la protection par les gamma-globulines. Nous avons pu nous apercevoir que la protection est parfois incertaine et que cette inefficacité qui est fréquente selon les auteurs est due au fait que l'injection contient trop peu d'anticorps contre la rubéole. D'autre part, en admettant qu'une femme enceinte protégée par une injection de gamma-globuline mette au monde un enfant normal, tant qu'elle n'aura pas été vaccinée contre la rubéole, elle courra un risque en cas de nouvelle grossesse.

Mais la vaccination comporte certaines exigences qui se résument d'une part à l'efficacité du vaccin et d'autre part à son innocuité: soit l'absence de contagiosité du virus excrété par une personne vaccinée. Il ne faut pas qu'une femme enceinte puisse être contaminée par un enfant ou une autre personne vaccinée.

L'immunité conférée par la vaccination doit pouvoir persister durant la période de fécondité de la femme vaccinée. Notre étude poursuivie à Genève a démontré l'innocuité du vaccin et la persistance de l'immunité pendant 5 ans.

Mise à part notre étude, de nombreux travaux faits en France et dans d'autres pays permettent aujourd'hui de conclure d'une façon certaine. (11-12-17-26-36-52-53-58-69-70-73-82):

A l'efficacité de la vaccination puisqu'une séro-conversion est obtenue dans près de 100% des cas avec un titre moyen en anticorps voisin de celui de la rubéole sauvage.

A l'innocuité: des sujets non immuns et non vaccinés restés en contact avec des sujets vaccinés n'ont jamais présenté de séro-conversion, ce qui prouve que le vaccin ne diffuse pas, bien que

dans 1/3 des cas, le virus du vaccin ait été retrouvé dans les voies aériennes des sujets vaccinés, preuve qu'il n'y a pas eu d'infection à virus sauvage intercurrente.

Les réactions cliniques qui ont été observées de manière générale sont extrêmement bénignes, c'est ainsi que chez certains adultes on a pu observer une légère élévation de la température. Quelques adénopathies fugaces, survenant 10 à 12 jours après la vaccination et qui disparaissent en général 48 heures après. Les arthralgies qui ont été signalées chez certains adultes sont rares et n'ont jamais entraîné l'interruption des occupations professionnelles des sujets. (72)

Jusqu'à présent d'une manière générale, on n'a pas observé de réaction clinique d'ordre allergique.

Une chose importante c'est la durée de l'immunité dans les marges de sécurité, notre étude l'a confirmée.

D'une manière générale, on pourrait envisager la prophylaxie par la vaccination en vaccinant les personnes suivantes:

Vaccinations systématiques et rapides de toute la population infantine.

Pour les auteurs américains, cette vaccination doit être appliquée aux nourrissons, associée aux vaccinations contre la rougeole, ou contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans les cadres du calendrier vaccinal des premières années de la vie: dans le même vaccin ou simultanément. Le but recherché est l'éradication de la maladie par action sur le réservoir du virus, en transformant le jeune enfant réceptif en sujet résistant. De ce fait on peut aussi supprimer les épidémies qui font courir un grand risque aux jeunes femmes séro-négatives.

Mais une telle vaccination limitée aux enfants des 2 sexes peut avoir l'inconvénient, à long terme, de réduire considérablement le pourcentage de jeunes femmes protégées naturellement par une infection antérieure et de les exposer donc à une contamination éventuelle.

2) A cette vaccination de masse de très jeunes enfants des deux sexes préconisée par les auteurs américains, on peut opposer une autre tendance qui préconise:

La vaccination des adolescentes avant la puberté.

Cette solution laisse la maladie naturelle se développer dans la population infantine. Cette vaccination prépubertaire pratiquée très largement à toutes les jeunes filles encore séro-négative, a pour but de protéger le plus près possible de la période dangereuse sans nécessiter la mise sous contraception orale qui présente la condition majeure de cette vaccination dans la période post-pubertaire.

Le problème qui se pose à cet âge et à plus forte raison chez

les nourrissons c'est celui de la durée de l'immunité. Le recul de 5 ans qu'on possède aujourd'hui semble démontrer que cette vaccination doit protéger pendant de nombreuses années. Mais comme il n'est pas possible de prévoir d'une façon certaine la durée exacte, on pense utile de recommander une nouvelle vaccination de rappel 8 ans plus tard.

Dans l'immédiat reste quand même le problème crucial de la femme adulte. En effet, pendant une vingtaine d'année, il y aura des femmes sero-négatives qui n'auront pas été vaccinées lorsqu'elles étaient adolescentes. Il est recommandé de ne pas vacciner une femme enceinte pendant les 4 premiers mois de la grossesse. Des études poursuivies à ce jour n'ont pas pu démontrer que l'administration du vaccin vivant atténué de la souche de CENDEHILL à des femmes enceintes ait provoqué une malformation de leur enfant. (53) Mais nous pensons que pour l'instant jusqu'à ce qu'une preuve formelle de la non-contraindication de vaccination d'une femme enceinte au début de grossesse soit portée il faudrait éviter l'utilisation du vaccin vivant contre la rubéole ne serait-ce que du fait que 100 grossesses dites normales conduisent à la naissance de 2 ou 3 enfants anormaux.

Il nous semble donc qu'une politique suivante pourrait être appliquée.

1) Sérologie systématique de la rubéole (ce qui est aujourd'hui facile et courant) de jeunes femmes en âge de procréer. Vaccination de toutes les femmes sero-négatives avec leur accord et avec la certitude d'une contraception orale pendant 3 mois. Un cycle avant la vaccination deux cycles après la vaccination.

2) Pour les jeunes femmes sero-négatives qui n'ont pu être vaccinées avant leur premier accouchement pour des raisons diverses. Pratiquer la vaccination dans la semaine qui suit le post partum.

Il est donc possible aujourd'hui de proposer une méthode prophylactique pratique qui permettra, sinon de supprimer totalement du moins de limiter considérablement les malformations congénitales provoquées par le virus de la rubéole.

Ces vaccins judicieusement utilisés peuvent éliminer définitivement la rubéole de la femme enceinte, évitant ces problèmes douloureux avec lesquels le médecin se trouve encore confronté.

B I B L I O G R A P H I E

1. ACHS R., HARPER R.G., SIEGEL M. - Unusual dermatoglyptic findings associated with rubella embryopathy. New Engl. J. Med., 1966, 274, 148.
2. AJJAN N., TRIAU R., STEHLIN S., ORSAUD E. - (Symposium contre la rubéole Paris 18 juin 1971)
3. ALFORD C.A., NEVA I.A., and WELLER T.H. - Virologic and Serological Studies on Human Products of Conception After Maternal Rubella, New Engl. J. Med 271: 1275-1281 Dec.17, 1964.
4. ANDERSON S.G., and MC LORNINAN H. - Convelescent Rubella Gamma Globulin as a Possible Prophylactic Against Rubella, Med J Aust 1: 182-185, 1953.
5. AVERY G.B., MONIF G.R.G., SEVER J.L., LEIKIN S.L. - Rubella syndrome after inapparent maternal illness. Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 444.
6. BAMATTER F. - Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Ed. Karger, Bâle, 1949.
7. BAYER W.L., SHERMAN F.E., MICHAELS R.H., SZETO I.L.F., LEWIS J.M. - Purpura in congenital and acquired rubella. New Engl. J. Med., 1965, 273. 1962.
8. BELLANTI J.A., ARTENSTEIN M.S., OLSON L.C., BUESCHER E.L., LUARS C.E., MILSTEAD K.L. - Congenital rubella. Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 464.
9. BOUE A. - Sérodiagnostic de la rubéole. Bull. Acad. Nat. Médecine 1967, 151, 266.
10. BOUE A. - La rubéole congénitale - I. Biologie, Pathologie, Prophylaxie. Arch. Franç. Péd. 1967, 24, 333.
11. BOUE A. - Vaccination contre la rubéole (souche Plotkin) des femmes dans la semaine suivant l'accouchement. Communication personnelle, 1969.
12. BOUE A., CELERS J. - Vaccination contre la rubéole - Essais cliniques avec la souche de virus atténué HPV 77. Presse Médicale 1968, 76, 299.
13. BOUE A., NICOLAS A., LANG R. - La réaction d'inhibition de l'hémagglutination pour la sérologie de la rubéole, Ann. Inst. Pasteur 1968, 114, 317.

14. BRODY J.A., SEVER J.L., and SCHIFF G.M.- Prevention of Rubella by Gamma Globulin During an Epidemic in Barrow, Alaska, in 1964, New Engl. J. Med. 272: 127-129, 1965
15. BRODY J.A. - The Infectiousness of Rubella and the Possibility of Reinfection, Amer J Of Public Health 56 7,(1966) 1,082.
16. BROWN G.C. - Consequences of natural exposure to Rubella during pregnancy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 127, 340.
17. BUSER F., NICOLAS A., PLOTKIN S.A. - Vaccination with the RA 27/3 strain of attenuated Rubella virus grown in human diploid cells. Int. Symp. on Rubella Vaccines - Londres 1968 Symp. series Immunobiol. Stand. 11, 391 - Ed. S. Karger, Bâle.
18. COCHRAN W.D., CORNFIELD M., FRIEDBERG D. - Congenital rubella and thrombocytopenia : report of two cases with initial and follow-up viral cultures. Pediatrics, 1965, 36, 268.
19. COOPER L.Z., ZIRING P.R., WEISS H.F. - Transient arthritis after Rubella vaccination. Amer. J. Dis. Child. 1969, 118, 218.
20. COOPER L.Z., GREEN R.H., KRUGMAN S., GILES J.P., MIRICK G.S. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. Amer. J. Dis. Child. 1965, 110, 416.
21. DEBRE R., BOUE A. - Sur la prévention de la rubéole. Bull. Acad. Nat. Médecine 1968, 152, 341.
22. DOEGE Th.C., KIM K.S.W. - Studies of Rubella and its prevention with immune globulin J.A.M.A. 1967, 200, 584.
23. DUDGEON J.A., MARSCALL W.C., PECKHAM C.S. - Clinical and Laboratory Studies with Rubella vaccine in adults Brit. Med. J. 1969, 1, 271.
24. FRIBOURG BLANC A. - Quand prescrire et comment interpréter le sérodiagnostic de la Rubéole. La Revue de Médecine 1968, 30, 1895.
25. FRY J., DILLANE J.B., FRY L. - Rubella 1962. Brit. Med. J. 1962, 2, 833.
26. FURUKAWA T., MIYATA T., KONDO K., KUNO K., TAKEKOSCHI T. - Clinical trials of RA 27/3 (Wistar) Rubella vaccine in Japan. Int. Symp. on Rubella vaccines - Londres 1968, 397.
27. GIOVANARDI A. - 23th Symposium on Microb. Stand. Rubella Vaccines. Ed. Karger, Bâle, 1969.

28. GIVAN K.F., ROZEE K.R. and RHODES A.J. - Incidence of Rubella antibodies in female subjects, *Canad. Med. Ass. J.*, 92, 126-128, 1965.
29. GILLY M.R. - La Rubéole congénitale - Bilan des acquisitions actuelles. *Revue Lyon. de Médecine* 1968 - No spécial Journées Lyonnaises de Médecine, 47.
30. GREGG N.M. - Congenital cataract following German Measles in mother. *Trans. ophthal. Soc. Aust.* 1941, 3, 35.
31. GREEN R.H., BALSAMO M.R., GILES P., KRUGMAN S., MIRICK G.S. Studies of the natural history and prevention of Rubella. *Am. J. Dis. Child.* 1965, 110, 348.
32. GREEN R.H., BALSAMO M.R., GILES P., KRUGMAN S., MIRICK G.S. Experimental studies with Rubella: evaluation of gamma-globulin for prophylaxis. *Arch.ges.Virusforsch*, 1965, 16, 513.
33. HAUSER H.B., and SCHOLET N. - Prevention of Rubella with Gamma Globulin, *Clin Res* 6: 281-282, 1958.
34. HAYFLICK L., MOORHEAD P.S. - The serial Cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Research* 1961, 25, 585.
35. HEGGIE A.D. - Rubella current concepts in épidemiology and teratology. *Ped. Clin. N. Amer* 1966, 13, 251.
36. HILLARY I.B., MEENAN P.N., GRIFFITH A.H., DRAPER C.C., LAURENCE G.D. - Rubella vaccine trial in Children. *Brit. Med. J.* 1969, 2, 531.
37. HORSTMANN D.M., BANATVALA J.E., RIORDAN J.T., PAYNE M.C., WHITTEMORE R., OPTON E.M., FLOREY C. - Maternal Rubella and the Rubella syndrome in infants. *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 408.
38. HUYGELEN C., PEETERMANS J. - Attenuation of Rubella Virus by Serial Passage in Primary Rabbit Cells. Two Experiments in Animals, *Arch. Ges Vrusforsch* sous. p
39. INGALLS T.H., BABBOT F.L., HAMPSON K.W., and GORDON T.E. - Rubella: It's Epidemiology and Teratology, *Amer. J. Med. Sci* 239: 363-383, 1960.
40. JACKSON, TARTAKOW. - The Teratogenicity of Maternal Rubella, *The Jrnl Of Ped* 1965, 66, 2, 388-391.
41. JAMI J. - Fréquence de l'immunité contre la Rubéole dans une population féminine adulte de l'agglomération parisienne. *Presse Méd.* 1968, 76, 995.

42. JAMMET M.L. - La Rubéole congénitale. Cercle d'Etudes pédiatriques - Séance du 28 novembre 1967, 535.
43. KORONES S.B., AINGER L.E., MONIF G.R.G., ROANE J., SEVER J.L., FUSTE F. - Congenital Rubella syndrome: new Clinical aspects with recovery of virus from affected infants. J. Pediat., 1965, 67, 166.
44. KORONES S.B., AINGER L.E., MONIF G.R.G., ROANE J., SEVER J.L., FUSTE F. - Congenital Rubella syndrome: study of 22 infants. Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 434.
45. KRUGMAN S. - The clinical use of Gamma Globulin. New Engl. J. Med. 1963, 269, 195.
46. KRUGMAN S., WARD R. - Infectious Diseases of Children, 1968. 4e éd., Chapt. 20: Rubella (German Measles), 279.
47. LAFER C.Z., MORRISON A.N. - Thrombocytopenic purpura progressing to transient hypoplastic anemia in a newborn with Rubella syndrome. Pediatrics. 1966, 38, 499.
48. LAMBERT M.P., STERN H., WELLSTEED A.J. - Congenital Rubella syndrome Lancet, 1965, 2, 826.
49. LAMY M., JAMMET M.L. - La Rubéole congénitale. La femme et l'Enfant. 1968, II, 19.
50. LANG R. - Culture du poliovirus type III, souche WM-3, du virus de la Rubéole, souche HPV-77, et du virus fixe de la rage, sur cellules diploïdes WI-38 in: Table ronde sur les cellules diploïdes humaines - Lyon 25-26 avril 1968 - Fondation MERIEUX, 17 Boulevard des Belges, Lyon.
51. LANG R. - Trials to produce different viruses on diploïd cells WI-38 Proc. Symp. on Oncogenicity of Virus Vaccines - Zagreb 1-2 octobre 1968, 163.
52. LEPINE P., MAURIN J. - La Rubéole: virus et vaccins. La Femme et l'Enfant, 1968, II, 7.
53. LEPINE P., ZOURBAS J., MAURIN J., ESMIEU F. - Première étude française contre la Rubéole avec la souche atténuée Cendehill. Bull. Acad. Nat. Médecine 1969, 153, 248.
54. LINDQUIST J.M., PLOTKIN S.A., SHAW L., GILDREN R.V. WILLIAM M.L. - Congenital Rubella syndrome as a systemic infection: studies of affected infants born in Philadelphia, U.S.A. Brit.. Med. J., 1965, 2, 1401.
55. LUNDSTROM R. - Rubella During Pregnancy, Acta Paediat 41: 583, 1952.

56. LUNDSTROM T.C. - and Blomquist, B.: Gamma Globulin Against Rubella in Pregnancy. I Prevention of Maternal Rubella by Gamma Globulin and Convalescent Gamma Globulin: A Follow-up Study, *Acta Paediat* 50: 444-452 (sept) 1961.
57. MANSON M.M., LOGAN W.P.D., LOY R.M. - Report on public health and medical subjects No 101 ministry of health H.M.S.O. , 1960.
58. MARSCHALL W.C. - 23th Symposium on Microb. Stand. Rubella Vaccines. Ed. Karger, Bâle, 1969.
59. MARTIN DU PAN R. - Méd. et Hyg., 12, 317-319, 1954.
60. MARTIN DU PAN R., SCHEIDEGGER J.J., WENGER P., KOECHLI B., ROUX J. et RABINOWITZ J. - Etudes Néonatales, 7, 71, 1958.
60. bis MARTIN DU PAN R. et COLL. - Rev. Méd. Suisse Rom., 87, 763-756, 1967.
61. MARTIN DU PAN R. et COLL. - Amer. J. Dis. Child, 115, 658-662, 1968.
62. MARTIN DU PAN R. - 23th Symposium on Microb. Standardisation Rubella Vaccines. Ed. Karger, Bâle, 1969.
63. MC DONALD J.C., PECKHAM C.S. - Gamma Globulin in Prevention of Rubella and congenital defect: A Study of 30.000 Pregnancies. *Brit. Med. J.* 1967, 633.
64. MAURIN J. - La Rubéole - sur quelques travaux récents. G.M. de France 1968, 75, 1411.
65. MAURIN J. - Le virus de la Rubéole. *Bull. Inst. Pasteur* 1969, 67, 483.
66. MEYER H.M., PARKMAN P.D. et PANOS T.C. - Clinical trial of an experimental live. attenuated Rubella virus vaccine. *New Engl. J. Med.*, 1966, 275, 575.
67. MEYER H.M., PARKMAN P.D. et PARROS T.C. - Clinical experience with natural and attenuated virus infections (sous presse).
68. MICHAEL R.H., and MELLIN G.W. - Prospective experience with Maternal Rubella and the Associated Congenital Malformations, *Pediatrics* 26: 200, 1960.
69. MONNET P., NICOLAS A., LANG R. - Vaccination anti-rubéoleuse avec la souche Plotkin. *Presse Méd.* 1970, 78, 107.
70. MONNET P., NICOLAS A., LANG R. - Vaccination anti-rubéoleuse avec la souche Plotkin. *Lyon Médical* 1970, 223, 165.

71. MONIF G.R.G., ASOFSKY R., SEVER J.L. - Hepatic dysfunction in the congenital Rubella syndrome. Brit. Med. J., 1966, 1, 1086.
72. MOSHKOWITZ A., NISJMI M., FOGEL A., GOLDBLUM N. - Preliminary trials with Rubella vaccines. Int. Symp. on Rubella vaccines, Londres 1968, 443.
73. NAFICY K., NATEGH R., KHAKPOUR M. - Efficacy of subcutaneous and intranasal administration of RA 27/3 Rubella vaccines. Int. Symp. on Rubella vaccines, Londres 1968, 405.
74. NAYE R.L., BLANC W. - Pathogenesis of congenital Rubella J.A.M.A., 1965, 194, 1277.
75. NICOLAS A. - Méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic de la rubéole - La technique d'inhibition de l'hémagglutination. Lyon Médical 1967, 27, 17.
76. PARKMAN P.D., PHILLIPS P.E., MEYER H.M.Jr. - Experimental Virus Infection in Pregnant Monkeys. Am J Dis Children 1965, 110, 4, 390.
77. PARKMAN P.D., BUESCHER E.L., ARSTENSTEIN M.S. - Recovery of Rubella virus from army recruits. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 225.
78. PEROL Y., CHRISTOL D. - Pratique de la sérologie de la rubéole par inhibition de l'hémagglutination en milieu hospitalier - Etude de 800 sérums. Sem. Hop. Paris 1968, 44, 2159.
79. PITT D., KEIR E.H. - Results of Rubella in pregnancy. Med. J. Austr. 1965.2, 647.
80. PLOTKIN S.A. - Virologic assistance in the management of German Measles in pregnancy J.A.M.A. 1964, 190, 265.
81. PLOTKIN S.A. BECHTEL D.J., SEDWICK W.D. - A simple method for removal of Rubella hemmagglutination inhibitors from serum adaptable to finger-tip blood. Am. J. Epidem. 1968, 88, 301.
82. PLOTKIN S.A. FARQUHAR J.D., KATZ M., HERTZ C. - An attenuated Rubella vaccines that can be administered intranasally or subcutaneously. Proc. Symp. On Oncogenicity of Virus vaccines - 1/2 octobre 1968, Zagreb, 137.
83. PLOTKIN S.A., OSKI F.A., HARTNETT E.M., HERVADA A.R., FRIEDMAN S., GOWING J. - Some recently recognized manifestations of the Rubella syndrome. J. Pediat, 1965, 67, 182.
84. PRINZIE A., HUYGELEN C., GOLD J., MC KEE J. - Clinical studies with an experimental live attenuated Rubella virus vaccines (Cendehill strain). Int. Symp. on Rubella vaccines Londres 1968, 315.

85. RABINOWITZ J.G., WOLF B.S., GREENBERG E.I., RAUSEN A.R. - Osseous changes in Rubella embryopathy. Radiology, 1965, 85, 494.
86. RAUSEN A.R. LONDON R.D., MIZRAHI A., COOPER L.Z. - Generalized bone changes and thrombocytopenic purpura in association with intra-uterine Rubella. Ped. , 1965, 36, 264.
87. RECHERCHE ET INDUSTRIE THERAPEUTIQUES. - Le test-Rubéole (documentation 1967).
88. RECHERCHE ET INDUSTRIE THERAPEUTIQUES. - Pourquoi, quand, comment demander un test-Rubéole? (documentation 1969).
89. REISS J.S., PRYLES L.V. - Thrombocytopenia in congenital Rubella. New. Engl. J. Med. 1966, 275, 264.
90. RUDOLF A.J. et al: Transplacental Rubella Infection in Newly Born Infants. J.A.M.A. 191: 843-845, 1965.
91. RUDOLPH A.J., SINGLETON E.V., ROSENBERG H.S., SINGER D.B., PHILIPS L.A. - Osseous manifestations of the congenital Rubella syndrome. Amer. J. Dis. Child. 1965, 110, 428.
92. SALLOMI S.J. - Rubella in pregnancy - A review of prospective studies from the literature Obstetrics and Gynec. 1966, 27, 252.
93. SCHIFF G.M. - The efficacy of titered lots of immune globulin (IG) in preventing Rubella. Int. Symp. on Rubella vaccines - Londres 1968, 83-94.
94. SCHIFF G.M. and SEVER J.L. - Rubella: recent laboratory and clinical advances. Progr. med. virol, 8, 30-61 (1966).
95. SEVER J.L. - et al: Rubella Epidemic on St. Pauls' Island in the Pribiloffs, 1963. II, Clinical and Laboratory Findings for the Intensive Study Population, J.A.M.A. 1965, 191, 10, p843.
96. SEVER J.L., NELSON K.B., and GILKESON M.R.: Rubella Epidemic 1964: Effect on 6,000 Pregnancies, Am Jrnl Of Diseases Of Children 1965, 110, 4, 395.
97. SEVER J.L., SCHIFF G.M., BELL F.A., et al: Rubella Frequency of Antibody Among Children and Adults, Pediatrics 35: 996-998, 1965.
98. SEVER J.L., SCHIFF G.M., and HUEBNER R.J. - Frequency of Rubella Antibody Among Pregnant Women and Other Human and Animal Populations, Obstet And Gynec. 23: 153-157, 1964.
99. SEVER J.L., SCHIFF G.M., and TRAUB R.G. - Rubella Virus, J.A.M.A. 182: 663, 1962.

100. SHERIDAN M.D. - Final report of prospective study of children whose mother had Rubella in early pregnancy. Brit. Med. J. 1964, 2, 536.
101. SINGLETON E.B., RUDOLPH A.J., ROSENBERG M.S., SINGER D.B. - The roentgenographic manifestations of the Rubella syndrome in newborn infants. Amer. J. Roentgen., 1966, 97, 82.
102. STEWART G.L., PARKMAN P.D., HOPPS H.P., DOUGLAS R.D., HAMILTON J.P., MEYER H.M. Jr. - Rubella virus hemagglutination-inhibition test. New Engl. J. Med. 1967, 276, 554.
103. SWAN C., TOSTEVIN A.L., BLACK G.H.B. - Final observations on congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy with reference to Rubella. Med. J. Austr., 1946, 2, 889.
104. TONNEL A., SAMAILLE J., DUBOIS D. - Applications des notions récentes sur le virus de la rubéole au diagnostic biologique de l'infection chez la femme au cours de la grossesse. La Femme et l'Enfant 1968, II, 29.
105. TRON Ph. - La Rubéole congénitale - II. Etude clinique. Arch. Franç. Péd. 1967, 24, 351.
106. VESIKARI T., VAHERI A., OKER-BLOM N. - Experience with HPV-77/DK-12 vaccines in women certified for abortion - A preliminary report. Int. Symp. On Rubella vaccines - Londres 1968, 363.
107. WELLER T.M., NEU A.F.A. - Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with Rubella like illness. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 111, 215.
108. ZOURBAS J., ESMIEU F. - La vaccination contre la Rubéole des nourrissons et des filles en période pré et péri-pubertaire. La Médecine Infantile 1969, 7, 591.
109. ZOURBAS J., MORIN P., GRALL F., BLACQUE-BELAIR M. - La vaccination contre la Rubéole à l'Hôpital Lariboisière. Sem. Hop. Paris 1969, 45, 3235.

